

AUS DEM NEUROLOGISCHEN INSTITUT
(EDINGER INSTITUT) DER
JOHANN WOLFGANG GOETHE-UNIVERSITÄT
FRANKFURT AM MAIN
(GESCHÄFTSFÜHRENDER DIREKTOR: PROF. DR. MED. W. SCHLOTE)

**QUALITATIVE UND QUANTITATIVE UNTERSUCHUNGEN
AN NERVUS SURALIS BIOPSIEN
VON PATIENTEN MIT AMYOTROPHER LATERALSKLEROSE**

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR ERLANGUNG DES DOKTORGRADES DER MEDIZIN
DES FACHBEREICHES HUMANMEDIZIN DER
JOHANN WOLFGANG GOETHE-UNIVERSITÄT
FRANKFURT AM MAIN

VON

KLAUS ISENHARDT

AUS

HAMBURG

FRANKFURT AM MAIN

1999

Dekan:
Referent:
Koreferent:

Prof. Dr. med. G. von Jagow
Prof. Dr. med. W. Schlote
Prof. Dr. med. H. Steinmetz

Tag der mündlichen Prüfung: 30. August 1999

INHALTSVERZEICHNIS

1.	Einleitung	1
1.1	Amyotrophe Lateralsklerose	1
1.1.1	Terminologie.....	1
1.1.2	Klinik der ALS unter besonderer Berücksichtigung von Sensibilitätsstörungen	3
1.1.3	Diagnose und Differentialdiagnose	5
1.1.4	Der diagnostische Beitrag von Muskel und Nervenbiopsien bei ALS	8
1.2	Die Neuropathologie der ALS	10
1.2.1	Neuropathologische Veränderungen bei ALS unter besonderer Berücksichtigung des sensiblen Nervensystems	10
1.2.2	Beziehung der histopathologischen Veränderungen im Nervensystem zu Mechanismen der Krankheitsentstehung bei ALS	11
1.3	Neuropathologische Bearbeitung des Nervus suralis	12
1.3.1	Anatomische Vorbemerkungen	12
1.3.2	Qualitative Untersuchungen des Nervus suralis	12
1.3.3	Quantitative Untersuchungen des Nervus suralis	13
1.4	Morphometrische Normalbefunde des Nervus suralis.....	14
1.4.1	Anzahl myelinisierter Fasern	14
1.4.2	Faserkaliberspektrum der myelinisierten Fasern	15
1.4.3	Beziehung zwischen Axon und Markscheide (g-Ratio)	17
1.5	Fragestellung der vorliegenden Arbeit.....	19
2.	Material und Methoden	21
2.1	Auswahl der Fälle	21
2.1.1	Auswahl der ALS Fälle.....	21
2.1.2	Auswahl der Normalfälle.....	22
2.2	Fixierung, Einbettung, Kontrastierung	22
2.3	Anfertigung der Bilder	23
2.3.1	Auswahl der Bilder	23
2.3.2	Digitalisierung und Speicherung der Bilder	23
2.4	Morphometrie	24
3.	Befunde	26
3.1	Darstellung der ALS und Normalbefunde	26
3.2	Statistische Vergleiche.....	91
3.2.1	Vergleich Faserdurchmesser von ALS und Normalfällen	91
3.2.2	Vergleich der g-Ratio von ALS- und Normalfällen	95
3.2.3	Vergleich Axondurchmesser von ALS-und Normalfällen	98
4.	Diskussion.....	100
4.1	Zusammenfassung der Befunde	100
4.2	Bewertung der Ergebnisse hinsichtlich methodischer Probleme.....	102
4.2.1	Auswahl des Patientenguts	102
4.2.2	Meßtechnische Probleme.....	106

4.2.3	Altersveränderungen im Vergleich zu ALS-typischen pathologischen Veränderungen im sensiblen peripheren Nerven.....	106
4.3	Vergleich der vorliegenden Ergebnisse mit den Ergebnissen anderer Studien über Veränderungen der sensiblen peripheren Nerven bei ALS	108
4.4	Kritische Betrachtung der Schlußfolgerungen zur Pathogenese des pathologischen Prozesses bei ALS in den verschiedenen Untersuchungen	115
5.	Zusammenfassung.....	117
6.	Literaturverzeichnis	118

Anhang:

Danksagung	130
Ehrenwörtliche Erklärung	131
Lebenslauf	132

1. Einleitung

1.1 Amyotrophe Lateralsklerose

1.1.1 Terminologie

Die Nomenklatur der Erkrankungen motorischer Neuronensysteme des Menschen ist verwirrend und uneinheitlich. Das ist angesichts der unklaren Ätiologie dieser Syndrome verständlich. Gerade in jüngster Zeit wurden zunehmend Versuche unternommen, neue international verständliche Terminologien vorzuschlagen (Rowland 1991, Jerusalem 1994, Swash und Schwartz 1995).

Die von Charcot erstmals genannte Bezeichnung amyotrophe Lateralsklerose galt für eine Erkrankung mit Affektionen der zentralen und peripheren Motoneurone (Charcot und Joffroy 1869). 1962 wurde von Brain der Begriff *Motor Neuron Disease* (MND) eingeführt, um die Syndrome Bulbärparalyse, amyotrophe Lateralsklerose und progressive Muskelatrophie in Beziehung zu setzen. Inzwischen unterscheidet man nach Rowland (1993) jedoch einerseits *Motor Neuron Diseases* (Plural), die alle Krankheiten umfassen, die primär die zweiten motorischen Neurone, also die Vorderhornzellen und bulbäre Neurone befallen und somit auch z.B. die infantilen spinalen Muskelatrophien mit einbeziehen. Andererseits wird *Motor Neuron Disease* (Singular) als Begriff synonym zur ALS als Krankheitsentität verwendet (Rowland 1993), d.h. die Bezeichnungen ALS und *Motor Neuron Disease* meinen weiterhin das klassische Krankheitsbild mit Affektion der zentralen und peripheren Motoneurone. In England wird der Begriff *Motor Neuron Disease* benutzt, Frankreich, die deutschsprachigen Länder und die USA bevorzugen den Begriff ALS. Sowohl *Motor Neuron Disease*, als auch ALS beinhalten aber zusätzlich als Oberbegriffe Erkrankungen, wie z. B. die Bulbärparalyse oder die progressive Muskelatrophie, die selektiv Teile des motorischen Systems betreffen und dann als Subtypen der ALS angesehen werden. Somit ist auch die klassische ALS, und hierdurch entsteht ein Großteil der Verwirrung, mit dem Vollbild des klinischen Syndroms ein Subtyp des Oberbegriffs ALS (Jerusalem 1994).

Da für eine wissenschaftlichen Bearbeitung eine genaue Differenzierung der verschiedenen zur ALS gezählten Erkrankungen wichtig ist, sollen nun die einzelnen Definitionen aller Subtypen vorgestellt werden, auf die sich die vorliegende Arbeit bezieht. Der Begriff ALS wird im folgenden als Diagnose und Subtyp für die klassische Erkrankung mit Beteiligung der zentralen und peripheren Motoneurone auf spinaler und/oder bulbärer Ebene verwendet. In Europa gehören ca. 95% der ALS-Erkrankungen der sporadischen Form an und ca. 5% der Fälle betreffen davon abzugrenzende familiäre Formen. Die Bulbärparalyse (BP) ist eine Erkrankung nur der motorischen Hirnnerven im unteren Hirnstamm. Wenn bei eindeutigen Zeichen einer Erkrankung der peripheren Motoneurone die spastische Tonuserhöhung, Kloni und Zeichen nach Babinski fehlen, die Eigenreflexe aber positiv oder lebhaft sind, wählen

viele Autoren die Bezeichnung ALS-OSZ, ALS ohne spastische Zeichen, im englischen Sprachgebiet ALS-PUMNS (ALS with probable upper motor neuron signs). In mehrerer Hinsicht schwierig ist die Zuordnung von Erkrankungen, die bei fehlenden Eigenreflexen ausschließlich Affektionen des peripheren Neurons erkennen lassen. Für diese Erkrankungen ist von den meisten Autoren der Terminus der *progressive spinal muscular atrophy* (PSMA) oder *progressive Muskelatrophie* (PMA) reserviert (Rowland et al. 1991, Jerusalem 1994). Englische Publikationen benutzen jedoch oft weiterhin den Begriff progressive muscular atrophy (PMA) für das Krankheitsbild ALS-PUMNS (Swash und Schwartz 1995). Daß bei erwachsenen PMA Patienten neuropathologisch oft dennoch Läsionen der Pyramidenbahnen gefunden werden, ist vermutlich der Grund, warum viele englischsprachige Autoren die Begriffe *Motor Neuron Disease* und ALS austauschbar verwenden (Lange 1992 et al.). Die neuropathologischen Veränderungen des zweiten motorischen Neurons sind bei PMA mit denen bei ALS identisch, die des ersten motorischen Neurons jedoch milder oder fehlend (Lange et al. 1992, Rowland 1993, Iwanaga et al. 1994). Oft finden sich bei späteren klinischen Verlaufskontrollen doch noch Hinweise für eine Affektion der zentralen Motoneurone. Von den spinalen Muskelatrophien der Kinder und Erwachsenen werden die PMA's durch die fehlende Heredität und wegen der raschen Progredienz klinisch und begrifflich getrennt (Jerusalem 1994). Daß die multifokale motorische Neuropathie (MMN), die klinisch der PMA ähnelt, etwas mit der ALS zu tun haben könnte, wird von manchen Autoren vertreten (Rowland et al. 1991), von anderen abgelehnt (Steck und Kuntzer 1991). Sie zeigt elektroneurographisch motorische Leitungsblocks und oft GM1 (Gangliosid)-Antikörpertiter, jedoch nie bulbäre Symptome. Uneinheitliche Befunde hinsichtlich motorischer Leitungsblocks und Antikörpertitern bei ALS-Patienten machen die Abgrenzung zur ALS schwierig (Santoro et al. 1990, Lange et al. 1993). Die primäre Lateralsklerose oder die familiäre spastische Spinalparalyse (Strümpell 1886) mit alleinigem Befall des ersten Motoneurons werden nicht zur *Motor Neuron Disease* oder ALS hinzugerechnet, man geht aber von primär spastischen Formen der ALS aus (PS-ALS), die zunächst klinisch keine Beteiligung des unteren Motoneurons erkennen lassen (Jerusalem 1994, Swash und Schwartz 1995).

Zusammenfassend ist zu bemerken, daß trotz historisch bedingter terminologischer Schwierigkeiten durch Anstrengungen in jüngster Zeit eine präzise Differenzierung der einzelnen Erkrankungen begrifflich wenigstens ansatzweise möglich ist, die auch hilfreich sein kann, unterscheidbare klinisch-pathologische und vielleicht in Zukunft auch ätiologische Merkmale herauszuarbeiten. Andererseits birgt diese Auftrennung in viele Subgruppen die Gefahr in sich, die zeitlichen Verläufe aus den Augen zu verlieren; so entwickeln viele Patienten mit z.B. PMA letztendlich die Symptome einer klassischen ALS. Die vorliegende Untersuchung konzentriert sich jedoch im wesentlichen auf die Erkrankungen ALS und ALS-PUMNS, und beschränkt sich damit auf ganz sicher zur ALS (als Oberbegriff) gehörende Erkrankungen.

1.1.2 Klinik der ALS unter besonderer Berücksichtigung von Sensibilitätsstörungen

Die ALS betrifft vorwiegend das mittlere und höhere Lebensalter, die meisten Patienten sind mit Beginn der Symptome älter als 50 Jahre. Männer erkranken etwas häufiger als Frauen (1,6:1).

Im Frühstadium werden von vielen Patienten Muskelschwäche, Gewichtsverlust, Muskelkrämpfe, Parästhesien, und vom Untersucher Faszikulationen beobachtet. Die initial meist fokalen Atrophien können, mit Ausnahme der äußeren Augenmuskeln und der Sphinkteren von Blase und Mastdarm, grundsätzlich alle quergestreiften Muskeln betreffen. Muskelatrophien und die meist asymmetrischen Paresen manifestieren sich primär und typischerweise an den kleinen Handmuskeln und den Unterarmen. Die Patienten beklagen Ungeschicklichkeiten einer Hand und Störungen der Feinmotorik. Selten zeigen sich die ersten Symptome an den unteren Extremitäten, wenn, dann ebenfalls mit Bevorzugung der distalen Muskulatur. Eine Präferenz für eine bestimmte Körperhälfte besteht nicht. Mit Fortschreiten der Erkrankung kommt es zu einer Ausbreitung der Paresen auf alle Muskelgruppen mit rascher, remissionsloser Progredienz bis zur Tetraplegie. In ca. einem Drittel der Fälle beginnt die Krankheit mit bulbären Symptomen, mit Kau- und Schluckschwäche, Sialorrhoe, Zungenatrophie mit Fibrillieren, Faszikulieren und Dysarthrie. Merkmale zentraler Enthemmung von Hirnstammfunktionen sind die Pseudobulbärparalyse mit Motilitätsstörung der Zunge und Dysarthrie. Die Trophik der Zungenmuskulatur ist dennoch im Gegensatz zur Bulbärparalyse gut erhalten und der Masseterreflex gesteigert. Weitere Merkmale sind pathologisches Weinen, Lachen und Gähnen. Durch die Affektion des Zervikal- und Brustmarks entsteht neben der Unfähigkeit, den Kopf zu halten, eine zunehmende Schwäche der Zwerchfell- und Atemmuskulatur. Charakteristischerweise entwickeln sich in den meisten Fällen zunächst schlaffe Paresen, dann eine Reflexsteigerung im paretischen Gebiet und eine spastische Tonuserhöhung. Die klinische Symptomatik der klassischen ALS ist durch das kombinierte Auftreten peripherer, schlaffer und zentraler, spastischer Paresen gekennzeichnet. Auffälligerweise bleiben pathologische Reflexe oft aus, in ca. einem Drittel der Fälle findet sich ein positives Babinski-Zeichen.

Die ALS wird als eine Erkrankung angesehen, die selektiv Teile des motorischen Systems betrifft, wesentliche Sensibilitätsstörungen gehören nicht zur ALS. Klinisch objektivierbare sensible Ausfälle sind ungewöhnlich und lassen Zweifel an der Diagnose aufkommen. Zu beachten ist allerdings, daß gerade zu Beginn der Erkrankung von einigen Patienten Parästhesien und Dysästhesien angegeben werden, oft im Zusammenhang mit Krämpfen und Faszikulationen. Schmerzen treten oft bei spastischen Lähmungen auf. Sensibilitätsstörungen leichteren Ausmaßes können ebenfalls im Verlauf der Erkrankung beobachtet werden, je nach gewählter Untersuchungsmethode wurde über eine Häufigkeit von bis zu 25% besonders bei den familiären Fällen berichtet (Mulder et al. 1986, Dyck et al. 1975). Es sind Abnormitäten in Temperatur- (Jamal et al. 1985), Vibrationsempfinden (Mulder et al. 1983) und eine

verminderte Empfindlichkeit gegenüber Ischämien (Shahani et al. 1971) beschrieben worden. Moss und Campbell (1987) demonstrierten einen Fall, in dem der Patient u.a. Sensibilitätsstörungen als Zeichen einer Multisystemdegeneration hatte und bezeichneten diesen Fall von sporadischer MND als atypische MND. Beachtlich ist die Beobachtung, daß bei Patienten mit langen Überlebenszeiten durch künstliche Beatmung vereinzelt ein erweitertes Spektrum von Symptomen mit Sensibilitätsstörungen, Verlust der Okulomotoriusfunktion und extrapyramidalmotorischen und vegetativen Ausfällen festgestellt wurde (Wolf et al. 1991, Hayashi und Kato 1989, Takeda et al. 1994). Hayashi und Kato (1989) dokumentierten vier Fälle von "totalem locked-in stadium" nach Lebensverlängerung durch künstliche Beatmung und folgerten, daß ihre klinisch-pathologischen Befunde das Endstadium der Erkrankung darstellen. Neuropathologisch wurde u.a. eine Demyelinisierung der Hinterstränge gefunden, obwohl die Patienten vor Beginn der Beatmung keine Sensibilitätsstörungen aufwiesen. Takeda und Mitarbeiter (1994) untersuchten zwei Autopsien von Patienten, die klinisch Sensibilitätsstörungen vor bzw. während der Beatmung entwickelten, zusätzlich hatten diese Patienten ungewöhnliche Symptome wie Hypohidrose, Impotenz, Ophtalmoparese und neurogene Blasenstörungen. Neuropathologisch zeigten sich Affektionen der zentralen sensiblen Bahnen und des Nervus suralis. Die Autoren folgern, daß ihre beiden durch künstliche Beatmung am Leben gehaltenen Patienten, wie auch die Patienten von Hayashi und Kato und fünf andere in Japan veröffentlichte Fälle, unter einer von der sporadischen Form der ALS abgrenzbaren Erkrankung litten, da es auch langzeitbeatmete ALS-Patienten gab, die kein erweitertes Spektrum von Symptomen entwickelt hatten. Vereinzelt wurde auch über Fälle mit dementieller Entwicklung und/oder früh auftretender Ophtalmoplegie berichtet (Komachi et al. 1994, Matsumoto et al. 1996).

Der Verlauf der Erkrankung ist fast immer durch eine stetige Progredienz gekennzeichnet. Obwohl die Prognose der ALS generell als schlecht anzusehen ist, zeigt die Geschwindigkeit, mit der die Krankheit fortschreitet, eine erhebliche interindividuelle Variabilität. Es finden sich Krankheitsverläufe von wenigen Monaten bis zu 30 Jahren. Generell ist die Überlebenszeit bei jüngeren Patienten länger als bei Älteren. In den meisten Fällen dauert die Erkrankung zwischen 1 und 5 Jahren, mit einer mittleren Überlebenszeit bei dominanten spinalen Symptomen von 3,3 Jahren (Jokelainen 1977). Ein Krankheitsbeginn mit bulbären Symptomen hat die schlechteste Prognose mit einer mittleren Überlebenszeit von 2,2 Jahren (Jokelainen 1977), da offenbar die benachbarten Kerngebiete für Atem- und Schlundmuskulatur sehr früh mitbetroffen sind. Erkrankungen, die neuropathologisch primär als PMA imponieren und nur einen milden Befall des ersten motorischen Neurons zeigen, haben z.T. lange Verläufe von 5-20 Jahren (Iwanaga et al. 1994). Häufigste Todesursache sind eine zunehmende respiratorische Insuffizienz und bulbärparalytische Symptomatik einschließlich Aspiration.

1.1.3 Diagnose und Differentialdiagnose

Die Diagnose ALS ist weitgehend durch klinische Untersuchungen zu stellen und kann postmortal neuropathologisch gesichert werden (s. Kap. 1.2.1). Zusätzlich stützt sie sich auf elektrophysiologische Kriterien, weiterhin müssen andere Erkrankungen ausgeschlossen werden.

Charakteristisch für die klassische Form der ALS ist die Kombination von zentralen und nukleär motorischen Funktionsstörungen in wenigstens zwei verschiedenen Segmenten (bulbär, zervikal, lumbal) und ein chronisch progredienter Verlauf. Bei den anderen zur ALS gerechneten Varianten, die oft nur Vorstadien der klassischen ALS sind, besteht nur ein Teil der Symptome. Sensibilitätsstörungen sind für die meisten Neurologen ein Ausschlusskriterium für die Diagnose ALS, wie im vorausgehendem Kapitel beschrieben. Sensibilitätsstörungen gehören auch nicht zu den spinalen Muskelatrophien, hier ist jedoch das Kennedy-Syndrom eine bemerkenswerte Ausnahme. Diese durch das X-Chromosom vererbte Erkrankung ist mit Schwäche des n. facialis, bulbärer Beteiligung und Gynäkomastie vergesellschaftet. Sensibilitätsstörungen können vorkommen, der Nervus suralis zeigt sowohl segmentale Demyelinisierungen wie auch eine distale Axonopathie (Kennedy et al. 1968, Harding et al. 1982).

Faszikulationen werden als ein Leitsymptom bei ALS gewertet und liegen bei 65-73% der Patienten vor (Güldenbergl et al. 1994). Auch bei Gesunden gibt es Faszikulationen, sie treten bei ALS-Patienten jedoch disseminiert und an verschiedenen Muskelabschnitten auf, während benigne Faszikulationen gleiche Faszikel bevorzugen und die Patienten keine zusätzlichen EMG-Veränderungen aufweisen. Seltener werden Faszikulationen bei anderen Vorderhornerkrankungen, wie z.B. der Poliomyelitis, dem Post-Polio-Syndrom oder Polyneuropathien beschrieben. Nach Rowland (1991) treten klinisch sichtbare Faszikulationen fast nur bei den multifokalen motorischen Neuropathien mit Leitungsblock auf. Allerdings wurden auch bei ALS-Patienten, vor allem in der Gruppe mit möglichen Zeichen für eine Beteiligung des ersten motorischen Neurons (ALS-PUMNS), GM1-Antikörpertiter gefunden (Pestronk und Fang Li 1991, Kinsella et al. 1994), manche dieser Patienten zeigen auch einen Leitungsblock in den elektrophysiologischen Untersuchungen (Lange et al. 1992, Lange et al. 1993). Kinsella et al. fanden, daß Patienten mit hohen Titern von GM1-Antikörpern sowohl Zeichen für eine MND in Form der ALS-PUMNS oder PMA, wie auch für eine demyelinisierende Neuropathie mit Leitungsblock haben. Ihre Patienten mit MND und GM-1 Antikörpern hatten auch oft leichte Sensibilitätsstörungen. Santoro et al. (1990) wiesen in einer Nervus suralis Biopsie von einer Patientin mit ALS, die einen erhöhten Anti-GM1 Antikörper-Titer und einen Leitungsblock hatte, IgM Depots nach, die Diagnose einer ALS wurde von Steck und Kuntzer (1991) in diesem Falle angezweifelt. Beachtenswert ist, daß Patienten mit Anti-GM1 Antikörpern im weiteren Verlauf eine sensomotorische Neuropathie entwickeln können (Santoro et al. 1990). Auf Grund dieser Befunde wird von Rowland in

Frage gestellt, ob bei der MMN ein anderer pathogenetischer Prozeß zugrunde liegt (Rowland 1991). Das Post-Polio-Syndrom wird differentialdiagnostisch deswegen in Erwägung gezogen, da es klinisch der PMA ähnelt, jedoch von nur langsamer Progredienz ist. Epidemiologische Studien, die einen Zusammenhang zwischen geographischer Verbreitung von ALS in heutiger Zeit und Polio vor 30-40 Jahren sehen wollten, wurden vielfach angezweifelt, da sie klinisch nicht genau zwischen Post-Polio-Syndrom und ALS unterschieden (Ludolph und Zierz 1994). Jedenfalls ist bislang kein Zusammenhang zwischen Polioinfektion und ALS gesichert worden (Swash 1995).

EMG: Kennzeichnend für die elektromyographischen Befunde bei ALS sind das Nebeneinander von Denervierung und Regeneration in mehreren, unterschiedlich innervierten Muskeln. Es finden sich meist pathologische Spontanaktivität in Form von positiven Wellen und Fibrillationen, pseudomyotonen Salven, bzw. komplexen repetitiven Entladungen und Faszikulationen (Dengler und Schubert 1994). Die Potentiale motorischer Einheiten (MUAP, motor unit action potential) zeigen typischerweise bei leichter Innervation einen neurogenen Umbau, geprägt durch verlängerte Dauer, hohe Amplituden und häufig polyphasische Konfigurationen. Riesenpotentiale, wie bei den chronischen spinalen Muskelatrophien oder den hereditär motorisch-sensiblen Neuropathien (HMSN) vom axonalen Typ, sind meist nicht vorhanden. Die MUAP-Veränderungen bei ALS können aber auch sehr heterogen sein und hängen vom Krankheitsstadium ab. Sie beziehen kleine, normale und große polyphasische MUAP ein. Bei der Untersuchung durch Maximalinnervation werden je nach Ausmaß des Untergangs von Motoneuronen in ihrer Dichte verschiedene Muster gefunden. Für die klinische Diagnostik sind diese konventionellen elektromyographischen Untersuchungen ausreichend. Alle EMG-Befunde bei ALS sind jedoch unspezifisch. Wesentlich ist die Dynamik und die Verteilung der Veränderungen und ihre Tendenz zur Generalisierung über bekannte Wurzel oder Nervenversorgungsgebiete hinaus.

ENG (NLG): Die Elektroneurographie ist bei der ALS ein entscheidendes Kriterium um andere, klinisch ähnliche Erkrankungen abzugrenzen. Leitungsstörungen gehören im Prinzip nicht zu den pathophysiologischen Veränderungen bei ALS. Entsprechend liegen die motorischen Nervenleitgeschwindigkeiten (NLGs) im Normbereich, meist in der Nähe der unteren Normgrenze. Leichte Verlangsamungen kommen jedoch vor. Deutlichere motorische NLG-Verlangsamungen mit Werten ab 80% unter der Normgrenze zwingen jedoch zur Diskussion anderer peripherer Nervenkrankungen. Die Muskelsummenaktionspotentiale (CMAP=compound muscle action potential) sind in Abhängigkeit vom Grad der Denervierung eines Muskels verkleinert. Auch bei den sensiblen NLGs können gelegentlich geringe Verlangsamungen vorkommen (Dengler und Schubert 1994). In einer Untersuchung der Nervenleitgeschwindigkeiten und des *compound nerve action potential* mit microneurographischen Techniken wurden von Matsumoto et al. (1995) jedoch deutliche Veränderungen der sensiblen Leitungsfunktionen gegenüber Kontrollgruppen gefunden.

Wichtig ist es, differentialdiagnostisch die multifokale motorische Neuropathie mit persistierendem fokalen Leitungsblock (MMN) abzugrenzen, da eine klinische Ähnlichkeit besonders bei erhaltenen Eigenreflexen gegeben ist. Die motorischen NLGs der Patienten mit MMN sind normal oder diskret vermindert, die distalen Latenzen sind in der Regel normal, die sensible Neurographie ist unauffällig. Charakteristisch sind bei der MMN umschriebene motorische Leitungsblöcke, die häufiger in proximalen als in distalen Nervensegmenten auftreten, und deshalb leicht übersehen werden. Auffällig sollte immer sein, wenn ein atrophischer Muskel auf distale Reizung ein relativ großes CMAP produziert bzw. wenn bei regelrechtem CMAP keine F-Wellen auslösbar sind (proximaler Block) (Dengler und Schubert 1994). Sehr proximale Leitungsblöcke sind mit konventionellen Techniken unter Umständen schwer nachzuweisen, die elektrische Nervenwurzelreizung im Seitenvergleich kann bei entsprechendem Verdacht gute Dienste leisten (Lange et al. 1990). Die Leitungsblockierungen werden, wie üblich, als Zeichen einer Demyelinisierung angesehen (Lange et al. 1992). Klinisch relevant ist die Diagnose, weil die MMN eine bessere Prognose und andere Behandlungsmöglichkeiten hat (Pestronk et al. 1988). Einige Arbeiten berichten über Leitungsblöcke bei Patienten mit ALS (Lange et al. 1993, Santoro et al. 1990). Weiterhin wurde von Fällen mit multifokaler Neuropathie mit Leitungsblock, zentraler Demyelinisierung und Affektion des Nervus suralis berichtet (Pereon et al. 1994).

TKMS: Bei Anwendung der transkraniellen Magnetstimulation wurden bei mehr als der Hälfte der ALS-Patienten pathologische zentrale motorische Leitungszeiten oder reduzierte Amplituden beschrieben (Schriefer et al. 1989). Eisen et al. (1990) berichten über abnorme motorisch evozierbare Potentiale nach Magnetstimulation bei nahezu 100% der Patienten. Dabei wurde allerdings die Gesamtleitungszeit Kortex-Muskel als Kriterium herangezogen. In der praktischen Diagnostik der ALS hat die Analyse der zentralen motorischen Leitung vor allem die Aufgabe, subklinische Pyramidenbahnschädigungen aufzudecken. Insbesondere kann dies hilfreich sein, wenn bei fehlenden klinischen Pyramidenbahnzeichen eine Abgrenzung zu spinalen Muskelerkrankungen oder anderen motorischen Neuropathien notwendig wird. Von Normalbefunden darf allerdings nicht auf eine fehlende Beteiligung der Pyramidenbahn geschlossen werden: Ugawa und Mitarbeiter (1988) fanden bei Patienten mit spinaler Muskelatrophie keine pathologischen zentralen motorischen Leitungszeichen. Claus (1989) hingegen beschrieb bei spinaler Muskelatrophie vom Typ Vulpian-Bernhardt sowohl verlängerte als auch verminderte zentrale motorische Leitungszeichen, wie auch verminderte Amplituden, nicht jedoch beim Typ Kugelberg-Welander. Allerdings ist umstritten, ob der Typ Vulpian-Bernhardt letztlich nicht nur eine besondere Lokalisation-und Verlaufsform der ALS darstellt. Für die tägliche Diagnostik gilt, daß der Nachweis einer Pyramidenbahnbeteiligung durch Magnetstimulation eine spinale Muskelatrophie unwahrscheinlicher macht und eine ALS nahelegt. In der Differentialdiagnose der ALS zu anderen Störungen mit Pyramidenbahnbeteiligung, wie z. B. der Multiplen Sklerose, ist die transkranielle Magnetstimulation weniger hilfreich (Dengler und Schubert 1994).

SEP: Zur Objektivierung leichter oder subklinischer Störungen sensibler Systeme können somatosensorisch evozierte Potentiale eingesetzt werden. Selten werden bei ALS Leitungsverlangsamungen in der peripheren Laufstrecke der SEP beobachtet, entsprechend den Befunden bei der Neurographie. Häufiger finden sich Leitungsverlangsamungen in den Hintersträngen (Cosi et al. 1984). Die Häufigkeit des Nachweises pathologischer Befunde bei den diagnostisch wichtigeren frühen SEP schwankt zwischen 0 und 70%, Dengler und Schubert berichten über Abnormitäten bei ca. einem Drittel der Fälle mit ALS, insbesondere bei den Tibialis SEP. In der klinischen Praxis bedeutet dies, daß der Nachweis pathologischer SEP nicht zwangsläufig gegen die Diagnose einer ALS spricht, insbesondere wenn die Befunde nur leicht verändert sind.

AEP: Es ist allgemeiner Konsens bei visuell und akustisch evozierten Potentialen von Normalbefunden bei ALS auszugehen (Dengler und Schubert 1994). Sie gehören daher nicht zur Routine-Diagnostik bei hinreichendem Verdacht auf ALS.

Radiologie: Die bildgebenden Verfahren zeigen nur bei einer Minderheit der Patienten pathologische Befunde, und dann erst im Spätstadium der Erkrankung, der Normalbefund ist die Regel. Ihre Bedeutung liegt in der Abgrenzung gegenüber anderen Differentialdiagnosen, wie z.B. der Spinalkanalstenose und osteophytär oder spondylophytär bedingter Wirbelsäulenveränderungen (Kaiser 1994).

LABOR: Blutbild, klinisch chemische Serumparameter und Liquor sind bei ALS-Patienten meistens nicht spezifisch verändert. Leicht bis mittelgradige Erhöhungen der Kreatininphosphokinase werden oft gefunden (54,5% von 182 Patienten, Güldenbergs 1994). Monoklonale Gammopathien auch mit erhöhtem Proteingehalt im Liquor kommen deutlich häufiger vor als in der Normalbevölkerung, allerdings ließ sich bisher nur selten eine Spezifität der Proteine gegen Neurofilamente oder Ganglioside nachweisen. Häufiger findet sich eine polyklonale Antikörperaktivität gegenüber Gangliosiden (z.B. GD1a und GM1) (Steck 1994). Weiterhin ist über eine größere Anzahl von ALS-Patienten mit Lymphomen berichtet worden, bei einigen ließen sich auch Paraproteinämien nachweisen (Younger et al. 1991). Insgesamt ließ sich jedoch ein Zusammenhang, neben der vielen Einzelbeschreibungen, zwischen dem Auftreten von malignen Tumoren und einer paraneoplastischen ALS statistisch nicht belegen.

1.1.4 Der diagnostische Beitrag von Muskel und Nervenbiopsien bei ALS

Muskelbiopsien sind bei ALS in der Regel entbehrlich. Ausnahmen bilden solche Patienten, die beispielsweise keinen eindeutigen Befall des 1. Motoneurons aufweisen oder elektromyographisch keine generalisierten Denervierungszeichen zeigen (Güldenbergs 1994). Auch bei allen atypisch verlaufenden Fällen, bei ungewöhnlich früher oder später Manifestation und bei Hinweisen auf eine Beteiligung anderer Organe sollte eine Muskelbiopsie in Betracht gezogen werden. Für die Biopsie sollte ein Skelettmuskel

ausgewählt werden, der klinisch betroffen ist, jedoch noch keine weit fortgeschrittene Atrophie zeigt (Wiestler et al. 1994). Die Muskelbiopsie dient dem Ausschluß aller primärer Myopathien, insbesondere der Poly- bzw. Dermatomyositis, Muskeldystrophien und der Einschlußkörpermyositis, gerade letztere ist mit einer Affektion der peripheren Nerven vergesellschaftet. Eine weitere für die Indikation zur Muskelbiopsie wichtige Differentialdiagnose stellt das Post-Polio Syndrom dar, das klinisch der PMA ähnelt und bei dem auch Faszikulationen beobachtet werden können. Es wurden daher von Dalakas und Illa (1991) Kriterien ausgearbeitet, um Muskel die von einem Post-Polio Syndrom befallen sind, von Muskeln bei ALS zu unterscheiden (s.u.).

Der typische Befund einer Muskelbiopsie bei ALS ist das neurogene Gewebssyndrom:

Vom Untergang eines Motoneurons ist jeweils die gesamte von diesem Neuron versorgte Einheit betroffen. Als Folge des Zusammenbruchs der axonalen Versorgung findet eine kollaterale Reinnervation der Muskelfasern durch benachbarte noch intakte Axone statt. Dadurch wird das physiologische schachbrettartige Verteilungsmuster von histochemisch unterscheidbaren Typ 1 und Typ 2 Muskelfasern durch eine Fasertypengruppierung ersetzt. Bei Muskelbiopsien von ALS-Patienten findet man in 25% der Fälle Fasertypengruppierungen. Mit weiterem Fortschreiten der Erkrankung kommt es zur Atrophie zuerst von netzförmig verteilten kleinen Gruppen von Muskelfasern und dann ganzer motorischer Einheiten. Lichtmikroskopisch zeigen sich im Querschnitt umschriebene Ansammlungen verschmälelter, oft angulär geschrumpfter Muskelfasern (Wiestler et al. 1994). Zudem zeigt sich eine Begleitmyopathie, die bei neurogenen Schädigungen beobachtet wird. Es entstehen z.B. sogenannte Target-Fasern mit zentralen Enzymdefekten. Alle diese neurogenen pathologischen Veränderungen sind unspezifisch und kommen auch bei vielfältigen anderen Erkrankungen, die das periphere Nervensystem betreffen, vor. Allerdings finden sich z. B. bei dem differentialdiagnostisch wichtigen Post-Polio Syndrom im befallenen Muskel nur selten Gruppen von atrophischen Fasern, bei immer vorhandenen ausgeprägten Fasertypengruppierungen und in bis zu 40% der Fälle auftretenden entzündlichen Infiltraten (Dalakas und Illa 1991). Auffällig bei ALS-Fällen ist, daß die netzförmigen atrophischen Gruppen oft auch in späten Stadien nachweisbar sind, ohne daß es zu einem weiteren Zusammenbruch der Innervation mit großen felderförmigen Muskelfaseratrophien wie bei der SMA kommt (Wiestler et al. 1994, E. Thomas, persönliche Mitteilung).

Eine kombinierte Muskel-Nervenbiopsie, oder gar eine alleinige Nervenbiopsie wird nur selten angestrebt. Die Indikation für eine Nervus suralis-Biopsie ist der klinische differentialdiagnostische Verdacht auf eine Polyneuritis, bzw. Polyneuropathie. Besonders in der klinischen Untersuchung aufgefallene Sensibilitätsstörungen veranlassen viele behandelnde Ärzte dazu, differentialdiagnostisch an eine isolierte oder zusätzlich zur ALS auftretende Polyneuropathie zu denken. Dabei wird üblicherweise davon ausgegangen, daß

eine schwere Affektion des Nervus suralis gegen die Diagnose der ALS spricht, sollte nicht noch eine Zweiterkrankung vorhanden sein.

1.2 Die Neuropathologie der ALS

1.2.1 Neuropathologische Veränderungen bei ALS unter besonderer Berücksichtigung des sensiblen Nervensystems

Die Hauptläsion des 1. motorischen Neurons betrifft das primäre motorische Areal, den Gyrus praecentralis und Lobus paracentralis immer beider Hemisphären mit einem Verlust der Betz-Riesenzellen. Als Folge davon kommt es zur Atrophie und Demyelinisierung v.a. der Pyramidenbahnen durch Waller'sche Degeneration. Die in den betroffenen Arealen reaktiven Astrozyten-Proliferationen führen zu einer verhärteten Konsistenz, die Sklerosierung der Seitenstränge kommt im Begriff Lateralsklerose zum Ausdruck (Charcot und Joffroy 1869). Zusätzlich, manchmal auch alternativ kommt es zu Degenerationen anderer motorischer Bahnen (Chou 1995). Als Befall des 2. motorischen Neurons findet sich eine Verminderung in den motorischen Kerngebieten des Hirnstamms und des Rückenmarks.

Wie weiter oben dargestellt, lassen einige klinische Studien eine sensible Beteiligung des Nervensystems bei einem Teil der ALS Patienten vermuten. Neuropathologische Studien am zentralen sensiblen Nervensystem einschließlich des Rückenmarks zeigten mehrfach bei einem Teil der ALS-Patienten Affektionen an den verschiedensten Stellen. Schon Charcot berichtete über Degeneration der Hinterstränge (Charcot und Marie 1885). Diese Veränderungen wurden gelegentlich in Zusammenhang mit klinischen Symptomen, aber auch ohne klinisch faßbare Veränderungen beschrieben. Andere Autoren haben Veränderungen der Hinterstränge bei ALS bestritten, oder sie als zufällige Nebenfunde gewertet, die nicht mit der Erkrankung in Zusammenhang stehen (Martin und Swash 1995). Die neuropathologische Beteiligung der Hinterstränge bei einem Teil der familiären ALS-Fälle gilt als gesichert (Kato et al. 1987).

Studien an motorischen und auch an sensiblen peripheren Nerven zeigten axonale Schädigungen, v.a. die großen myelinisierten Fasern betreffend. Demyelinisierungen wurden auch beobachtet, aber als sekundär zu den axonalen Schädigungen gewertet (Hanyu et al. 1982). Studien am peripheren sensiblen Nervensystem ergaben eine Beteiligung der afferenten Nerven (Ben Hamida et al. 1987, Heads et al. 1991 Di Trapani et al. 1986 u.a.). Kawamura (1981) beschrieb auch eine Verminderung der Neuronen in den Spinalganglien. Allerdings zeigten die Studien erhebliche Differenzen in Qualität und Quantität der pathologischen Veränderungen.

1.2.2 Beziehung der histopathologischen Veränderungen im Nervensystem zu Mechanismen der Krankheitsentstehung bei ALS

Es besteht weitgehend Einigkeit in der Literatur, daß die ALS eine Erkrankung des Perikaryons und der Axone ist. Viele Debatten wurden darüber geführt, ob v.a. das Perikaryon betroffen ist, es sich eher um eine distal beginnende axonale "dying-back" Neuropathie handelt oder ob die proximalen Veränderungen des Axons eine führende Rolle spielen (Bradley et al. 1983). Bei dem oft favorisierten Konzept der dying-back Neuropathie handelt es sich um eine axonale Degeneration, die bei vielen toxisch induzierten und spontanen Neuropathien vorliegt. Die Schädigung beginnt am Axon distal und schreitet zentripetal fort. Das ursprüngliche Erklärungskonzept für die dying-back Schädigungen beruhte auf der monogenetischen Doktrin, daß das Axon abhängig von den trophischen Einflüssen des neuronalen Zellkörpers sei und eine Störung der Funktion des Zellkörpers sich zuerst an den am weitesten entfernten Abschnitten, dem distalen Axon, bemerkbar macht. Damit wäre die dying-back Neuropathie eine Erkrankung des Neurons mit distal beginnender Manifestation. In der weiteren Entwicklung der verschiedensten Hypothesen zu den dying-back Neuropathien wurden inzwischen auch direkte pathogenetische Einflüsse auf das Axon diskutiert (Spencer und Schaumburg 1976). Auch im Falle der ALS gibt es Versuche, verschiedene Phänomene, wie z. B. die Akkumulation von Neurofilamenten in den proximalen Axonen, also eine proximale Axonopathie, mit dem dying-back Konzept zu vereinbaren. So könnte nach Chou (1995) bei ALS primär der langsame anterograde axonale Transport gestört sein, was zu Schwellungen und Akkumulationen von Neurofilamenten im proximalen Axon und zu intrazytoplasmatischen Einschlüssen im Motoneuron und konsekutivem Zelltod führt. Die dying-back Neuropathie mit sekundärer Demyelinisierung wäre dann eine Folge dieser beiden pathologischen Prozesse.

Das Problem, Krankheiten des Perikaryons nach Möglichkeit von peripheren Neuropathien, oder besser von Axonopathien (Thomas 1991), zu unterscheiden, ist nach Rowland (1991) keine alleinige Debatte unter Theoretikern mehr, seit es verschiedene Therapieansätze involviert. Damit ist vor allem die Abgrenzung zu der immunologisch bedingten MMN gemeint. Weiterhin gibt Rowland (1991) jedoch zu bedenken, ob das Auffinden von Abnormalitäten in Nervus suralis Biopsien bei Patienten mit ALS dazu berechtigt, automatisch von einer (Poly-) Neuropathie zu sprechen. Dies würde durch Ungenauigkeiten in der Definition implizieren, daß es sich bei Fällen mit Affektion des sensiblen Nervensystems möglicherweise nicht um eine Erkrankung der Perikarien handeln könnte. Gerade die Untersuchungen von Abnormalitäten in Nervus suralis-Biopsien könnten jedoch interessant sein, um allgemeingültige pathogenetische Prinzipien bei ALS im Frühstadium der Erkrankung zu betrachten (Kawamura et al. 1981, Di Trapani et al. 1986).

1.3 Neuropathologische Bearbeitung des Nervus suralis

1.3.1 Anatomische Vorbemerkungen

Der Nervus suralis findet sich ab Mitte bis unterem Drittel in der Wade, er entsteht aus der Vereinigung des Nervus cutaneus surae medialis mit dem Ramus communicans peroneus. Der Nervus cutaneus surae medialis zweigt in der Kniekehle vom Nervus tibialis ab und läuft zwischen den beiden Köpfen des Musculus gastrocnemius abwärts. Der Nervus suralis zieht lateral von der Achillessehne hinter den lateralen Knöchel und um diesen herum zum lateralen Fußrand. Er versorgt die Haut der lateralen Fersen- und des lateralen Fußrandes.

Der Nervus suralis eignet sich als rein sensibler Nerv sehr gut für eine histopathologische Untersuchung. Die Biopsie wird am distalen Unterschenkel, etwas oberhalb des lateralen Knöchels vorgenommen.

Die Histologie des Nervus suralis unterscheidet sich im Prinzip nicht von anderen peripheren Nerven. Bemerkte Nervenfasern sind jeweils von einer Schicht Schwannscher Zellen, die das Mesaxon bilden, umhüllt, marklose Fasern können ein eigenes Mesaxon haben oder mehrere dünne Axone können ein gemeinsames Mesaxon besitzen. Diese Hülle wird noch von einer bindegewebigen Schicht, dem Endoneurium, umgeben.

Bei den myelinisierten Fasern liegen dem Axon die Membranen des Myelins unmittelbar auf. Während der Entwicklung lagert sich das Axon in die anliegende Schwann-Zelle. Durch Drehbewegungen wickeln sich die Membranen der Schwann-Zellen um das Axon und bilden das Myelin. Außen befindet sich das nach Abschluß der Entwicklung verbleibende Zytoplasma der Schwann-Zellen und der Zellkern. Je dicker die Markscheide, desto schneller leitet der Nerv. Die Abschnitte der Schwann-Zellen, in denen zwischen den Membranwickeln Zytoplasma übrigbleibt, erscheinen bei der Darstellung von Markscheiden ungefärbt, sie bilden die konusförmigen Schmidt-Lantermann Einkerbungen. Eine Schwann-Zelle umhüllt ein Axon auf eine Länge von 0,2-1,5mm. Zwischen dieser und der folgenden Schwann-Zelle besteht ein anatomischer und funktioneller Spalt, das Gebiet wird als Ranvier-Schnürring bezeichnet. Der Abstand von einem Ranvier-Schnürring zum nächsten ist das Internodium.

Mehrere Nervenfaserbündel werden durch weitere Bindegewebsschichten zu Nervenfaszikeln zusammengefaßt und vom Perineurium umgeben. Der Nervus suralis enthält in der Wade bis zu 12 separate Nervenfaszikel. Das lockere Bindegewebe, das die Nervenfaszikel zusammenfaßt wird als Epineurium bezeichnet.

1.3.2 Qualitative Untersuchungen des Nervus suralis

In der neuropathologischen Routinediagnostik wird der Nervus suralis zuerst lichtmikroskopisch qualitativ beurteilt. Dafür stehen eine ganze Reihe von Färbungen, die zumeist am Paraffinmaterial verwendet werden, zur Verfügung (Hämatoxylin-Eosin, van

Gieson, Trichom, Goldner, Immunhistochemische Färbungen [z.B. auf Neurofilament, basisches Myelinprotein] u.s.w.). Es werden die Dichte der Markfasern, die Axone, die Markscheiden und das endoneurale Bindegewebe beurteilt und evtl. Entzündungen z.B. in Form von Rundzellinfiltraten beschrieben. Zusätzlich kommen immunhistochemische Verfahren zur Anwendung, z. B. um entzündliche Prozesse zu differenzieren. Weitere Stufen, um zu einer qualitativen Beurteilung zu kommen, sind die mit Toluidinblau und Paraphenyldiamin gefärbten Semidünnschnitte und danach die Anfertigung von Ultradünnschnitten zur elektronenmikroskopischen Bearbeitung.

Eine axonale Schädigung wird durch elektronenoptisch sichtbare Komplexe von kleinkalibrigen, bemerkten, dicht gelegenen Nervenfasern angezeigt. Diese Regenerate leiten sich von proximalen Stümpfen oder von benachbarten intakten Nervenfasern ab und sprossen in Büngner-Bänder ein. Zu dünn bemerkte Nervenfasern gelten als Zeichen der Remyelinisierung nach vorausgegangener Demyelinisierung. Hierbei kann jedoch in Querschnittspräparaten nicht immer zwischen primärer oder sekundärer Demyelinisierung unterschieden werden. Eine akute Demyelinisierung ist durch Myelinballen und Myelophagen zu erkennen. Dauert der Prozeß der Demyelinisierung und Remyelinisierung in repetitiver Folge an, so können sich Schwannzellen in Zwiebelschalenform anordnen (Bohl und Goebel 1989).

1.3.3 Quantitative Untersuchungen des Nervus suralis

Bei chronischen Neuropathien, sei es axonaler oder demyelinisierender Natur, läßt sich vielfach bei der mikroskopischen Inspektion eindeutig ein stärkerer Verlust von Nervenfasern erkennen. In weniger ausgeprägten Fällen sind Veränderungen nur durch morphometrische Quantifikationen zu erfassen. Hier erwies sich die Morphometrie des Nervus suralis als hilfreich und notwendig (Landenberger 1983 und Schenk 1986). Für eine quantitative morphometrische Untersuchung werden in der Regel die mit Toluidinblau oder Paraphenyldiamin gefärbten Semidünnschnittpräparate von Nervenfaszikelquerschnitten herangezogen. Eine optimale Bestimmung liefern jedoch Messungen an elektronenmikroskopischen Bildern von Ultradünnschnitten.

In der morphometrischen Untersuchung werden die Faserdichte, das Faserverteilungsspektrum und die Ratio von Gesamtdurchmesser zu Axondurchmesser der myelinisierten Fasern als Zeichen der Myelindicke (der Myelinisierung) gemessen. Selten werden auch marklose Fasern morphometrisch untersucht, eine quantitative Analyse der marklosen Fasern wird jedoch dadurch erschwert, daß eine Unterscheidung von primär marklosen Fasern, von sekundär demyelinisierten oder von noch nicht myelinisierten regenerierten Axonen schwierig bis unmöglich sein kann.

1.4 Morphometrische Normalbefunde des Nervus suralis

1.4.1 Anzahl myelinisierter Fasern

Die Anzahl markhaltiger Nervenfasern des Nervus suralis pro mm² nimmt im Säuglings- und Kindesalter durch Zunahme des Axondurchmessers und der Myelindicke und des hierdurch bedingten Platzbedarfs der markhaltigen Fasern stark ab (Toghi et al. 1977, Reiher 1979, Ferriere et al. 1985, Jacobs und Love 1985, Gundert 1988). Ab dem 5.-8. Lebensjahr stabilisiert sich die Nervenfaserdichte zunächst, geht aber weiterhin kontinuierlich zurück. Auffallend ist eine große Spannbreite der Verteilung in den verschiedenen Studien. Dabei ist ein entscheidender Faktor die gewählte Fixierungsmethode. Toghi et al. (1977) fand bei Formaldehyd- im Vergleich zu in Flemmingscher-Lösung (Fixierung mit Chromessigsäure nach Flemming, Romeis 1989) fixierten Nerven durchschnittlich um 26% höhere Faserzahlen, vermutlich auf Grund der stärkeren Schrumpfung des Materials. Schnepf und Schnepf (1971) zeigten, daß nach Paraplasteinbettung in Glutaraldehyd-Flemming-fixierte Nerven im Vergleich zu völlig unbehandelten Nerven um 6-8%, Formaldehyd-fixierte Nerven dagegen um 15-20% geschrumpft waren. In der vorliegenden Untersuchung wurden ausschließlich in Glutaraldehyd vorfixierte, mit Osmiumtetroxid und Cacodylatpuffer nachbehandelte, in Epoxidharz eingebettete Nervenbiopsien untersucht. Aus diesem Grund wird bei der folgenden Aufstellung von Nervenfaserdichten auf Daten verzichtet, die durch Formalinfixierung zustande kamen, ebenso konzentrieren sich die Angaben auf Ergebnisse, die von Erwachsenen, also den Altersgruppen die v.a. der ALS-Altersgruppe entsprechen, erhoben wurden.

In 79 Suralisnerven von Autopsiefällen, die mit einer Flemming-Lösung fixiert wurden, fanden Toghi et al. (1977) z. B. Werte zwischen 8900 (79 Jahre alter Patient) und 12800 (24 Jahre alter Patient) Nervenfasern pro mm². Davon gehörten 2000-4700 Fasern pro mm² der Gruppe der größeren Fasern an. Die Studie zeigte für die kleinen Nervenfasern im 8. Lebensjahrzehnt einen Schwund auf 74% der Anzahl der kleinen myelinisierten Nervenfasern, die sich im 2. Lebensjahrzehnt finden; für die großen myelinisierten Nervenfasern im 8. Lebensjahrzehnt einen Schwund auf 54% der großen myelinisierten Fasern in Relation zum 2. Lebensjahrzehnt. O'Sullivan und Swallow (1968) haben bei in Flemming-Lösung fixierten und in Paraffin eingebetteten Nerven von Autopsien bei 19 Nerven von Männern Faserdichten von 5560 ± 600 und bei 8 Nerven von Frauen 5820 ± 1200 festgestellt. Damit ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern. Aufgeschlüsselt nur nach Altersgruppen ergab das für die 17-39jährigen 7440 ± 1340 , für die 40-59jährigen 6370 ± 1050 und für die 60-80jährigen 5980 ± 1070 Fasern pro mm². Ebenfalls keinen Unterschied bei den Geschlechtern hinsichtlich der Nervenfaserdichte, der absoluten Anzahl der Nervenfasern und des Gesamtquerschnitts des Nerven fanden Schellens et al. (1993). Die Nervenfaserdichte variierte bei ihrem bioptisch gewonnenem Material in der Altersgruppe von 30-70 Jahren von

6000-10000 Fasern pro mm², die Fixierung wurde mit 2% Glutaraldehyd vorgenommen. Powell et al. (1985) fanden bei 4 Kontrollbiopsien von Erwachsenen (altersentsprechende Kontrollen zu Diabetikern, ohne genaue Altersangaben), die in 2.5% Glutaraldehyd fixiert wurden, Werte von 13700±5291 Fasern pro mm². Tackmann et al. (1975) fixierten in 3% Glutaraldehyd 5 Nerven von Autopsien im Alter von 48 bis 61 Jahren und fanden Werte von 6030-12510. Jacobs und Love fixierten ebenfalls mit 3% Glutaraldehyd Nerven von Autopsien und fanden in der Altersgruppe von 10-60 Jahren eine Nervenfaserdichte von 7500-10000, die dann über das 60. Lebensjahr hinaus auf 4000-7000 Fasern pro mm² abfiel. Dyck et al. (1982) fanden bei in 2.5 % Glutaraldehyd fixierten Nerven von Autopsiefällen Dichtewerte von 7300 bis 10000 (20-54 Jahre) Fasern pro mm². Dyck weist darauf hin, daß die Nervenfaserdichte individuell im Gegensatz zu Parametern wie Myelinfaserverteilung, mittlerer Faserdurchmesser und Verteilung der Spitzen bei den Myelinfaserverteilungsdiagrammen, sehr schwankt. Weiterhin nähme die Nervenfaserdichte, im Gegensatz zur absoluten Anzahl, bei einem unverzweigten Nerv nach distal etwas ab. Behse (1990) fand bei 10 in 2% Glutaraldehyd fixierten Nerven von Erwachsenen Werte zwischen 5200 und 8000 Fasern pro mm². Behse sammelte Daten von Suralisnerven aus der Literatur und fand bis zu einem Alter von 65 Jahren eine absolute Anzahl an myelinisierten Fasern von mindestens 4500 pro ganzem Nervenfaszikel, bei noch älteren Individuen gingen die absoluten Zahlen auf bis zu 3500 myelinisierte Nervenfasern pro Nervenfaszikel zurück (Die von Behse ermittelten Endoneuralflächen lagen zwischen 0,65-1,26 mm²). Im Gegensatz dazu ermittelten Schellens et al. (1993) bei den absoluten Anzahlen von Nervenfasern keine Veränderungen in ihrem Altersspektrum (0-69 Jahre). Ihre Ergebnisse zeigten weiterhin, daß die Faszikelquerschnittsfläche mit dem Alter, auch nach dem ersten Lebensjahrzehnt, kontinuierlich zu- und die Faserdichte kontinuierlich abnimmt. Ebenso wie Jacobs und Love (1985) wiesen ihre Ergebnisse darauf hin, daß in Nerven von gleichaltrigen Individuen die Anzahl der myelinisierten Fasern stärker variiert als die Dichte der myelinisierten Fasern. Behse (1990) hält jedoch die Anzahl der Fasern pro Nervenfaszikel für aussagekräftiger, da bei pathologischen Prozessen auch Veränderungen der endoneuralen Fläche vorkommen können, weiterhin fallen Fixierungsunterschiede nicht ins Gewicht.

In der Zusammenschau dieser Daten ist festzustellen, daß die Variabilität der Daten nicht nur auf Fixierungsunterschiede, sondern auch auf interindividuelle und methodische Probleme zurückzuführen ist. Angesichts dieser unterschiedlichen Werte sollte der Maßstab für eine pathologisch zu bewertende Faserdichte von myelinisierten Fasern möglichst grob gewählt werden und man sollte nur eine numerische Nervenfaserdichte (angepaßt ans Lebensalter) von weniger als 4000-5000 myelinisierten Fasern pro mm² als sicher pathologisch ansehen.

1.4.2 Faserkaliberspektrum der myelinisierten Fasern

Bei Neugeborenen findet sich ein unimodales Verteilungsspektrum der myelinisierten Fasern

bezüglich ihres Kalibers, spätestens ab dem vollendeten 1. Lebensjahr ist es bimodal (Gutrecht und Dyck 1970, Reiher 1979, Schellens et al. 1993). Die Trennung in zwei Faserpopulationen wird in Faserhistogrammen, die das Kaliberspektrum von myelinisierten Fasern abbilden, sehr gut deutlich. Eine bimodale Verteilung wird aber auch in Histogrammen, die Verteilungen der Axondurchmesser von unmyelinisierten Fasern darstellen, erkennbar (Behse 1990). (Die meisten der folgenden Beschreibungen beziehen sich jedoch auf Faserhistogramme von myelinisierten Fasern.)

Die Lage des ersten Gipfels bleibt für alle Altersgruppen gleich, die des zweiten Gipfels verschiebt sich aber noch im 2. Lebensjahrzehnt stark zu größeren Faserdurchmessern (Gutrecht und Dyck 1970 und Jakobs und Love 1985). Schellens et al. (1993) zeigten, daß auch mit fortschreitendem Altern sich in geringerem Ausmaß die Verteilung der Faserdurchmesser v.a. der größeren myelinisierten Fasern proportional zu noch größeren Durchmessern verschiebt und verbreitert, obwohl der relative Anteil während des Alterns konstant bleibt. Hier ist sehr wichtig und auffällig, daß der erste Gipfel mit zunehmendem Alter sich nur etwas zu größeren Durchmessern, der zweite Gipfel sich jedoch deutlich nach rechts verschiebt. Die Standardabweichungen beider Gipfel nimmt mit dem Altern zu, die der großen Fasern etwas mehr. Weiterhin wird die Trennung der zwei Faserpopulationen im Histogramm mit dem Alter deutlicher, dargestellt durch ein stärkeres Absinken des Tals im zwischen beiden Verteilungen. Toghi et al. (1977) zeigten, daß die Abnahme der myelinisierten Fasern im fortgeschrittenen Alter mehr die größeren Fasern betrifft, ebenso wiesen O'Sullivan et al. (1968) eine negative Korrelation zwischen dem Anteil an großen Fasern und dem Alter des Individuums nach. Den Einfluß der verschiedenen Fixierungen auf die Lage der Gipfel im Sinne einer Rechtsverschiebung bei Fixierung mit Flemmingscher-Lösung im Gegensatz zur Fixierung mit Formaldehyd beschrieben Toghi et al. (1977). Im folgenden wird wieder auf Untersuchungen mit vergleichbarer Fixierung Bezug genommen; alle diese Studien, bis auf die von Gabreels-Festen et al. (1992) und Unglaub (1996), wurden jedoch lichtmikroskopisch durchgeführt:

Toghi et al. (1977) gaben den ersten Gipfel für die Fixierung in Flemmingscher Lösung bei 1-6µm und den zweiten bei 7-15µm an. Bei gleicher Fixierung berichteten O'Sullivan und Swallow (1968) genauer von einem ersten Gipfel bei 3-6µm und einem zweiten bei 9-13µm. Tackmann et al. fixierten, wie alle weiteren, mit Glutaraldehyd und es ergaben sich Werte von 3,5µm-4,5µm und 9,0-11,5µm. Jacobs und Love fanden einen ersten Gipfel für alle Altersgruppen bei 3-5µm und einen zweiten bei 9,5-12µm bei Erwachsenen. Behse (1990) addierte die Werte von 10 Kontrollnerven und hatte bei seinen Kontrollen einen ersten Gipfel bei 3-4µm und einen zweiten bei 9-10µm. Gabreels-Festen et al. (1992) fanden einen ersten Gipfel bei 3-4µm und einen zweiten bei 8-9µm, Unglaub (1996) bei 3-4µm und 10µm. Bronson et al. (1978) stellten fest, daß bei lichtmikroskopischen im Vergleich zu elektronenmikroskopischen Untersuchungen die kleinen Fasern signifikant unterschätzt werden. Weiterhin zeigte die Arbeit, daß eine Anzahl von 100 ausgemessenen Einheiten

genügend repräsentative Ergebnisse hinsichtlich der Typenverteilung lieferte. Usson et al. (1987) wiesen anhand von Peronäus-Biopsien darauf hin, daß die kleinen und die großen Fasern zwei normalverteilte verschiedene Gruppen ergeben, die am ehesten durch ihre verschiedene Myelinscheidendicke zu unterscheiden sind, und so auch statistisch verglichen werden müßten.

Ewart et al. (1989) maßen ein Standardpräparat, welches aus exakt gleich großen Faserimitaten einer definierten Größe bestand, wiederholt mit dem gleichen Verfahren und durch den selben Untersucher manuell aus. Dabei stellten sie, bei den von einem Untersucher durchgeführten Messungen, eine höhere Standardabweichung als erwartet fest, so ergaben sich Meßdaten von 9,5mm bis 11,5mm bei einer tatsächlich 10,5mm großen Faser. Dies wurde als Einfluß der Untersucher Ungenauigkeit und des "drifts" beim Umfahren der Fasern mit der Maus auf einem digitizer tablet gewertet. Weiterhin ergaben ihre nach verschiedenen Protokollen durchgeführten Messungen (z.B. Bestimmung der Axonfläche und des Axondurchmessers über Messung des Axondurchmessers oder des Axonumfangs), daß je nach gewünschter Meßgröße (Axondurchmesser versus Axonfläche) unterschiedliche Verfahren bessere Ergebnisse hinsichtlich der Meßfehler erzielten. Sie betonten jedoch, daß, solange die wirkliche Form der Fasern nicht bekannt ist, es darauf ankommt, in der gleichen Untersuchung eine Meßmethode beizubehalten.

1.4.3 Beziehung zwischen Axon und Markscheide (g-Ratio)

Daß der Grad der Myelinisierung mit der Größe des Axons zunimmt, ist eine allgemein anerkannte Tatsache. Über die mathematische Beziehung bestanden verschiedene Vorstellungen (Friede und Beuche 1985). Zur genaueren Beschreibung des Verhältnisses zwischen Grad der Myelinisierung und Axonumfang wird in vielen Arbeiten die g-Ratio als Verhältnis Axondurchmesser zu Gesamtdurchmesser der myelinisierten Nervenfasern bestimmt. Gutrecht und Dyck (1970) und Ferriere et al. (1985) beschrieben, wie andere vorher, einen zunehmenden Quotient g, d.h. relativ abnehmende Myelindicke, mit zunehmendem Axonkaliber. Gutrecht und Dyck führten das allerdings auf eventuelle Schnittartefakte zurück. Behse und Buchthal (1977) stellten, wie Reiher und Schlote 1982 fest (Schenk 1986), daß die Quotienten g großer Fasern niedriger liegen, als bei kleineren Fasern, d.h. größere Fasern stärker bemerkt sind als kleinere. Zu den gleichen Ergebnissen kamen auch Schröder et al. (1978) und Jacobs und Love (1985). Ohne auf die Zugehörigkeit zu unterschiedlichen Fasertypen hinzuweisen, zeichneten Schröder et al. (1978), Jacobs und Love (1985) ebenso wie Gutrecht und Dyck (1970) jedoch Regressionsgeraden, die ein lineares Verhältnis zwischen Axonkaliber und Myelinfaserdurchmesser über das gesamte Faserverteilungsspektrum darstellen sollen. Bronson et al. (1978) kritisierten das zu Recht, indem sie darauf hinwiesen, daß es unzulässig ist, bimodal verteilte Daten, die sich graphisch als getrennte Punktwolken darstellen, mit einer durchgehenden Regressionsgerade zu

beschreiben; weiterhin forderten sie zur Beurteilung der Myelindicke obligatorisch elektronenmikroskopische Untersuchungen. Friede und Beuche (1985) bewiesen letztendlich, daß bei genügend großen Datenmengen und elektronenmikroskopischen Untersuchungen kleine und große myelinisierte Nervenfasern klar unterscheidbare Gruppen hinsichtlich ihrer g-Ratio darstellen und hielten den von Schröder et al. (1978) gezeigten linearen Zusammenhang über alle Fasertypen hinweg für eine Fehlinterpretation, die durch zu geringe Datenmengen provoziert wird. Sowohl Gundert (1988) wie auch Behse (1990) zeigten mit ihren Ergebnissen, daß die Myelinisierung in jeder der zwei Fasergruppen linear ansteigt, jedoch bei den größeren Fasern absolut und relativ stärker. Für die g-Ratio ergibt sich für jede Fasergruppe eine zum Durchmesser der Faser parabol ansteigende Kurve, die für die kleinen Fasern ein höheres Niveau hat. Usson et al. (1987) erstellten ein Computerprogramm, das die myelinisierten Nervenfasern automatisch in zwei normalverteilte Gruppen von kleinen und großen Fasern unterteilt, und stellten dabei fest, daß gerade die Myelindicke das beste Kriterium ist, um die beiden Fasertypen zu trennen. Sie schlugen vor, zwischen dünn und dick bemarkten Fasern anstatt zwischen kleinen und großen Fasern zu unterscheiden.

Jacobs und Love (1985) wiesen im Zusammenhang mit Alterungsprozessen darauf hin, daß remyelinisierende Fasern stets zu dünne Markscheiden haben und auch regenerierende Fasern zur Clusterbildung von mehreren Fasern mit dünnen Markscheiden neigen, was sich in einer hohen g-Ratio ausdrückt, während axonale Atrophie zu sehr dicken Markscheiden führt, was in sehr niedrigen g-Ratios Ausdruck findet. Weiterhin führt die axonale Atrophie zu sekundärer Demyelinisierung. Damit geht das normale quantitative Verhältnis von Axon und Myelinisierung im Alter verloren. Auch andere Autoren wie Bohl und Goebel (1989) gingen davon aus, daß axonale Degeneration im Alter zu axonaler Atrophie führt. Erschwert wird eine Beurteilung eines solchen Phänomens durch die g-Ratio dadurch, wie Ohnishi et al. (1974) zeigten, daß die Axonfläche um ca. 20% schrumpft wenn man die Glutaraldehydfixierung von einer Stunde auf zwölf Stunden verlängert, die Myelinlamellenanzahl aber konstant bleibt. Weiterhin wiesen sie tierexperimentell nach, daß die Tatsache, ob es sich um Autopsien oder Biopsien handelt, auch einen Einfluß auf die g-Ratio hat, allerdings in unterschiedlicher Richtung für kleinere und größere Fasern. So hatten größere Fasern von Autopsiematerial eine kleinere g-Ratio, kleinere Fasern eine größere g-Ratio im Gegensatz zu den biopsisch gewonnenen Fasern.

Friede und Beuche (1985) sahen in der g-Ratio eine sensitive Methode um Abnormitäten der Myelinscheidendicke festzustellen und schlugen vor, auf drei Veränderungen des Scatterdiagramms (Darstellung der g-Ratio in Form von Punktwolken) zu achten, die auf Regeneration von Nervenfasern hinweisen: 1. Eine distinkte Verschiebung der Punktwolken nach oben. 2. Eine leichte Verschiebung nach links, als Zeichen der subtotalen Restitution von Faserkalibern. 3. Eine parabolische Form des Scatterdiagramms im linken oberen Quadranten als empirischer charakteristischer Befund bei unreifen oder regenerierenden Populationen von Fasern. Weiterhin gehen sie davon aus, daß durch die Darstellung der zwei Fasertypen als

verschieden myelinisierte Nervenfasern eine bevorzugte Schädigung der einen oder anderen Gruppe besser entdeckt werden kann. Daß die g-Ratio ein wichtiges morphologisches Kriterium zur Beurteilung von pathologischen Prozessen sein kann, wurde von Gutrecht und Dyck (1970) an einem Fall von Déjérine-Sottas (hereditär motorisch-sensible Neuropathie Typ III) hervorgehoben. Gabreels-Festen et al. (1992) verglichen nur die durchschnittlichen g-Ratios von Patienten mit HSMN I mit Durchschnittswerten von altersentsprechenden Kontrollen und zeigten, daß abnormal hohe g-Ratios nicht ein alleiniges Unterscheidungsmerkmal der HSMN I gegenüber der HSMN III sein kann, wie von mehreren Autoren zuvor behauptet wurde. Bei der HSMN I ist wie bei anderen primären Demyelinisierungen eine axonale Atrophie sekundär zu finden, es zeigt sich eine größere Dichte von Neurofilamenten. Gundert (1988) schlußfolgerte aus seinen Ergebnissen, daß eine Berechnung des Quotienten g, der die durchschnittliche Myelinisierung aller Fasern angibt, zur Kennzeichnung von mangelhafter Bemerkung oft nicht ausreicht. Im folgenden werden g-Ratios für die jeweiligen Fasergruppen und Durchschnittswerte aus der Literatur aufgeführt, die auch von altersentsprechenden Kontrollgruppen stammen:

Friede und Beuche (1985) fanden bei Erwachsenen für die Gruppe der markhaltigen Fasern mit 3-4µm großen Axondurchmessern Werte von $0,75 \pm 0,08$ und für die Gruppe der 6-7mm großen Fasern $0,65 \pm 0,07$. Jacobs and Love (1985) zeigten mit ihren Untersuchungen, daß ab dem zehnten Lebensjahr die kleinen Fasern Werte von 0,65-0,80 und die großen Fasern Werte zwischen 0,55-0,65 hatten und erst ab dem 60. Lebensjahr eine große Streuung auftrat. Behse (1990) zeigte, daß die g-Ratios der verschiedenen Fasergruppen klar differieren und für jede Gruppe in Form einer parabolischen Kurve als Funktion des steigenden Axondurchmessers ansteigen. Dabei hatten zwei Drittel der größeren Fasern g-Ratien um $0,6 \pm 10\%$, einen Wert, der für die elektrophysiologische Übertragung als optimal errechnet wurde (Rushton 1951, Smith et al. 1970).

1.5 Fragestellungen der vorliegenden Arbeit.

In der vorliegenden Arbeit soll anhand von qualitativen und quantitativen Untersuchungen von Nervus suralis-Biopsien die Beteiligung des sensiblen Nervensystems bei ALS untersucht werden, um die bisher erhobenen, oftmals kontroversen Daten zu erweitern und Diskrepanzen zu klären. Die Ergebnisse werden mit Studien der gleichen oder ähnlichen Fragestellung verglichen und diskutiert. Da die Nervus suralis-Biopsien aus diagnostischen Gründen entnommen werden, sind die Ergebnisse differentialdiagnostisch für Untersuchungen bei Patienten im anfänglichen oder mittleren Stadium einer Erkrankung interessant. Es geht dabei auch um die Frage, inwieweit pathologische Abweichungen in der Nervus suralis Biopsie vermutlich noch mit der Diagnose einer ALS kompatibel sind und welche Veränderungen auf eine konkurrierende periphere Neuropathie hinweisen könnten. Zusätzlich könnten, wie oben dargestellt, Veränderungen im zu anfangs weniger betroffenen sensiblen Nervensystem ein

ideales Studienfeld darstellen, um frühe pathologisch-morphologische Veränderungen zu beschreiben.

2. Material und Methoden

2.1 Auswahl der Fälle

2.1.1 Auswahl der ALS Fälle

Da die Diagnosestellung bei der ALS auf klinischer Basis oft schwierig ist und vielfach Biopsien in eher fraglichen ALS-Fällen entnommen wurden, sind mehrere Kriterien verwandt worden, um sicher zu gehen, daß es sich bei den zu untersuchenden Suralisbiopsien um Biopsien von ALS-Patienten handelt. Es wurden zunächst die Suralisbiopsien ermittelt, die unter der Diagnose ALS oder kompatibel mit einer ALS in der Diagnosekartei des Edinger-Instituts zu finden waren. In den meisten Fällen handelte es sich um kombinierte Muskel- und Nervenbiopsien. Alle Biopsien waren lichtmikroskopisch schon befundet worden und wiesen keine Anzeichen anderer z. B. entzündlicher Erkrankungen auf. Weiterhin sollte kein Risikofaktor für eine Polyneuropathie anderer Genese bekannt sein. In den Fällen, in denen zusätzlich eine Muskelbiopsie vorhanden war, wurde die Diagnose durch eine neurogene Muskelatrophie gestützt. Die neurogenen Muskelatrophien wurden, das ging aus den Befunden hervor, immer dann als kompatibel mit einer ALS beurteilt, wenn, wie in der Einleitung dargestellt, ein netzförmiges Verteilungsmuster der atrophischen Fasern vorhanden war. Zusätzlich wurden die Entlassungsbriefe von den neurologischen Kliniken angefordert und soweit vorhanden, auch die Verlaufsberichte der zuständigen Poliklinik. In den Entlassungsberichten der neurologischen Kliniken mußte als Entlassungsdiagnose ALS, oder zumindestens V.a. ALS stehen. Der V. a. ALS wurde für die vorliegende Arbeit unter zwei Bedingungen als Diagnose akzeptiert: 1. wird die Diagnose ALS von manchen behandelnden Ärzten nur sehr zögerlich und vorsichtig gestellt. 2. Unter der Diagnose V.a. ALS könnten ALS assoziierte Erkrankungen, wie die ALS-PUMNS subsumiert sein. Zudem wurden erneut die klinischen Kriterien auf das Vorliegen einer ALS oder einer ALS-PUMNS mit oder ohne Bulbärparalyse überprüft und die Biopsien mit den zur Verfügung stehenden Informationen nach den in der Einleitung beschriebenen Kriterien klassifiziert. Patienten mit PMA wurden ausgeschlossen. Darüberhinaus waren nur die Biopsien bearbeitbar, von denen es technisch verwertbares Material für die Elektronenmikroskopie gab. Folglich durften keine massiven Quetschartefakte oder Fixierungsmängel in der Nervenbiopsie aufgetreten sein und in den Ultradünnschnitten mußten ausreichend große Faszikel vorhanden sein.

Nach sorgfältiger Prüfung der Einschlußkriterien mußten sieben Biopsien, von denen technisch gut verwertbares Material vorlag und die zunächst mit den Kriterien für die Studie kompatibel erschienen, nach Erhalt der Arztbriefe aus der Studie herausgenommen werden: Eine Biopsie mit fraglichen Fixierungsartefakten, ein Patient bei dem sich im weiteren Verlauf eine paraneoplastische Genese der ALS erwiesen hatte, ein Fall von ALS, bei dem in der Nervus suralis-Biopsie lymphozytäre Infiltrate gefunden und in der Immunelektrophorese

Paraproteine gesehen wurden, zwei Patienten bei denen im weiteren Verlauf eine fragliche bzw. sichere Vitamin B-12 Resorptionstörung bestand, ein Fall mit zusätzlich bestehender Hypothyreose, bei einem weiteren Patienten stellte sich ein länger zurückliegender Alkoholismus heraus.

2.1.2 Auswahl der Normalfälle

Eine der größten Schwierigkeiten in der morphometrischen Bearbeitung des Nervus suralis ist der Vergleich von (fraglich) pathologischen Befunden mit Normalbefunden. Da es sich aus offensichtlichen ethischen Gründen verbietet, gesunde Probanden zu biopsieren, war es notwendig, Vergleichsfälle von wahrscheinlich normalen Nervenbiopsien zusammenzustellen. Bei den Patienten der Normalfälle durfte sich der Verdacht auf eine Erkrankung des peripheren Nervensystems nicht bestätigt haben und es durften keine Risikofaktoren für eine Polyneuropathie vorhanden sein. Weiterhin mußte der lichtmikroskopische Befund einschließlich der Semidünnschnitte ohne pathologische Veränderungen sein. Hierbei war zu berücksichtigen, daß der Nervus suralis auch altersbedingte Veränderungen zeigt (s.o.), die sich mit Veränderungen bei ansonsten pathologischen Prozessen überschneiden (Ochoa und Mair 1968, Behse 1990, Jacobs und Love 1985).

Bei kritischer Durchsicht aller als normal befundeter Fälle blieben zwei Biopsien von Patientinnen im Alter von 35 und 53 Jahren übrig. Ein statistischer Vergleich kann daher nur eingeschränkte Aussagen machen. Daß die zwei Kontrollbiopsien von weiblichen Patienten stammen und das ALS-Kollektiv nur aus Männern besteht, ist nicht von wesentlicher Bedeutung, da keine geschlechtsspezifischen Unterschiede in den untersuchten morphometrischen Parametern bekannt sind. Die Ergebnisse der zwei Normalfälle wurden auch als Stichproben benutzt, um die Validität der Methode zu überprüfen und abzuschätzen, inwieweit ein Vergleich mit Normalfällen aus der Literatur möglich ist. Die Morphometrie des Nervus suralis ist ausführlich in der Literatur beschrieben (s. Einleitung), somit ist es zusätzlich möglich, auf Normalbefunde der Literatur zurückzugreifen.

2.2 Fixierung, Einbettung, Kontrastierung

Die Suralisbiopsien wurden zuerst in gepuffertem 2,5 % Glutaraldehyd einige Tage fixiert. Zur Nachfixierung wurde 1 % Osmiumtetroxid und 0,1 molarer Cacodylatpuffer benutzt. Die Entwässerung erfolgte in aufsteigender Alkoholreihe (70%, 80%, 90%, 95%, 100%, Alkohol) und danach mit 100%igem Propylenoxyd. Eingebettet wurde in einem Gemisch von Propylenoxyd-Araldit im Verhältnis von zuerst 3 zu 1, dann 1 zu 1, dann 1 zu 3 und schließlich in reinem Araldit. Danach wurden das Harz für 1-2 Tage bei 60° gehärtet (polymerisiert).

Von den Kunstharzblöcken sind zunächst 1µm dicke Semidünnschnitte angefertigt worden, die mit Toluidinblau gefärbt wurden. Anhand der Semidünnschnitte entschied man, von welchen Faszikeln Ultradünnschnitte angefertigt werden sollten. Die Präparate wurden mit einem Ultramikrotom vom Typ OmU 3 Reichert geschnitten, die 60-90 nm dicken Ultradünnschnitte mit einer gesättigten Lösung aus Uranylacetat und Metanol und danach mit Bleicitrat 0,4g/100 ml jeweils 25 Minuten kontrastiert.

2.3 Anfertigung der Bilder

2.3.1 Auswahl der Bilder

Die Ultradünnschnitte wurden elektronenoptisch durch ein Elektronenmikroskop vom Typ Philips Electronics EM 301 untersucht. Dabei mußten ein oder mehrere Faszikel aufgesucht werden, die relativ frei von Quetsch- oder Kontrastierungsartefakten waren. Aus diesem Bereich wurden ca. 30 Videobilder von sich nicht überschneidenden Ausschnitten gewonnen. Die Einstellung der Vergrößerung am Elektronenmikroskop war 300, die reale Vergrößerung 4000 fach. Am praktikabelsten war es, eine markante Region am Rande eines Faszikels aufzusuchen und dann den Faszikel entlang seiner Begrenzung aufzunehmen, um keine Bilder doppelt zu machen. Waren alle Randbereiche aufgenommen, wurde der Faszikel serpentinartig durchfahren, damit von den Innenbereichen Aufnahmen gemacht werden konnten. Reichte ein Faszikel nicht aus, um genügend Aufnahmen zu machen, mußte eventuell ein weiterer oder weitere Faszikel herangezogen werden. Dabei wurde darauf geachtet, daß die einzelnen Faszikel nicht zu klein waren (<150µm), da kleine Faszikel eine andersartige Faserzusammensetzung haben und es damit zu Veränderungen in den Verteilungen der verschiedenen Nervenfaserklassen gekommen wäre (O'Sullivan et al. 1968, Reiher 1979). Weiterhin erfolgten exemplarische Fotografien in verschiedenen Vergrößerungen (von 500x bis 25000x) zur zusätzlichen Dokumentation von elektronenoptisch erkennbaren qualitativen Veränderungen.

2.3.2 Digitalisierung und Speicherung der Bilder

Die Bildverarbeitungsanlage bestand aus folgenden Hardwarekomponenten: Einem Framegrabber zum Digitalisieren der Bilder, einem PC-Computer, zwei Monitoren, einem Drucker und einem Wechselfestplattenlaufwerk (Syquest 88). Zur Aufnahme und Speicherung stand das Bildverarbeitungssystem VIDAS 2.1 der Firma Kontron (München) zur Verfügung. Das elektronenoptische Bild wurde mit einer realen 4000fachen Vergrößerung von der im Mikroskop eingebauten Videokamera aufgenommen und von einem A/D-Wandler digitalisiert. Dieser brachte die Videobilder in ein 8-Bit Format mit 256 Graustufen, danach erfolgte die Kontrastierung. Die dann 768 x 512 Pixel großen Bilder wurden zur fortlaufenden

Speicherung auf Wechselfestplatten archiviert. Zur Ablage der Aufnahmen ist von Unglaub (1996) eine Programmroutine entwickelt worden, die es ermöglichte, in kurzer Zeit eine relativ große Anzahl an Bildern zu speichern.

2.4 Morphometrie

Zur morphologischen Untersuchung wurde in der vorliegenden Arbeit ein Meßprogramm benutzt, das aus Elementen des Bildverarbeitungssystems VIDAS 2.1 von Kontron (München) bestand. Dieses eröffnete die Möglichkeit der interaktiven manuellen Messung. Die manuelle interaktive Messung unterscheidet sich von der automatischen nicht interaktiven Messungen dadurch, daß der Untersucher, indem er die Messungen selber vornehmen muß, entscheiden kann, welche Nervenfasern gemessen werden. Das bisher verwendete manuelle Videoplan-Meßprogramm von Kontron wurde an das VIDAS-System angepaßt (Unglaub 1996), dadurch konnte im Gegensatz zur Videoplan-Routine auch auf gespeicherte Bilder zurückgegriffen werden. Der Ablauf der Messung selbst wurde unverändert übernommen. Der manuelle interaktive Meßvorgang bestand darin, den inneren und äußeren Umfang der Myelinscheiden mit einem Cursor auf einem Digitizertablett zu umfahren, die Bewegungen des Cursors waren dadurch auf dem Monitor, der das gespeicherte Videobild zeigte, als Lichtpunkt entsprechend sichtbar. Wenn der Kreis geschlossen war, wurde die innen liegende Fläche vom Programm in Pixel gemessen. Ewart et al. (1987) schlugen die Umfahrung des Faserumfangs als Methode der Wahl vor, wenn man davon ausgeht, daß die Fasern in Wirklichkeit irregulär sind. Weiterhin vereinfacht dies die Flächenmessung bei durch Fixierung verzerrten Fasern. Die gewonnenen Daten wurden durch eine von Kontron erarbeitete Programmroutine verarbeitet. Die Programmroutine wurde kalibriert, indem ein Latexpartikel von bekannter Größe elektronenmikroskopisch aufgenommen, digitalisiert und anschließend ausgemessen wurde. Dadurch konnten die in Pixel gemessenen Werte mit aus dieser Eichung gewonnenen Faktoren in μm umgerechnet werden (Unglaub 1996). Die mittleren Durchmesser des Axons und der Gesamtfaser wurden auf der Basis des flächengleichen Kreises berechnet.

$$\text{Flächengleicher Kreis: } D_{\text{fib}} = 2 \sqrt{\frac{A_{\text{fib}}}{\pi}}$$

Die gewonnenen Daten mußten in ASCII-Dateien konvertiert werden und wurden dann statistisch und graphisch analysiert. Dieses erfolgte mit den Programmen Statview (ABACUS, Berkeley) und Canvas (DENEBA, Miami). Da die ermittelten Werte nicht der Gaußschen Normalverteilung entsprachen, war es erforderlich, sie statistisch mit einem verteilungsfreien Test zu untersuchen; der Mann-Whitney U-Test bot sich hier an. Um die Veränderungen getrennt für große und kleine Nervenfasern beschreiben zu können, wurden die Fasern in zwei Kollektive $<6\mu\text{m}$ und $>6\mu\text{m}$ aufgeteilt.

Eine Ermittlung der Faseranzahl pro mm^2 über eine Hochrechnung der auf exemplarisch aufgenommenen Videobildern gezählten Fasern, erwies sich als zu ungenau und wich zu sehr

von der durchschnittlichen Zahl eines komplett ausgezählten Faszikels ab. Dies hatte seinen Grund in der Tatsache, daß bei kleinen Bildausschnitten viele Fasern am Bildrand angeschnitten waren und es zu falschen Werten hinsichtlich der Faserdichte kam, da diese Fasern am oberen und rechten Rand nicht mitgezählt wurden. Weiterhin sollten Bereiche mit höheren numerischen Faserdichten bei der Erstellung der Videobilder bevorzugt werden, um mehr Fasern aufzunehmen. Die Vergrößerung mußte daher so gewählt werden, daß die Faszikel möglichst weitgehend erfaßt wurden. Es erwies sich am praktikabelsten mit einer an einem Lichtmikroskop befestigten Polaroidkamera zu fotografieren. Die Polaroid-Aufnahmen waren mit einem 40x Objektiv aufgenommen worden, daraus ergab sich die Gleichung: Anzahl der myelinisierten Fasern $\times 19,23$ = Anzahl der myelinisierten Fasern/mm².

3. Befunde

3.1 Darstellung der ALS-und Normalfälle

Die Anamnese, der körperliche Untersuchungsbefund und die Elektrophysiologie zum Zeitpunkt der Biopsie wurde den angeforderten Arztbriefen, in den meisten Fällen Entlassungsbriefen, entnommen und werden hier ausführlich, weitgehend unverändert wiedergegeben; es zeigt sich eine große klinische Bandbreite von Symptomen und Verlauf. Falls Informationen über den weiteren Verlauf verfügbar waren, sind diese als weitere Verlaufsbeobachtungen erkenntlich hinzugefügt. Die klinischen Diagnosen kamen in fast allen Fällen in Kenntnis der neuropathologischen Befunde und Diagnosen zustande und wurden unverändert, bzw. durch einzelne aus dem Arztbrief hervorgehende Überlegungen ergänzt, übernommen. Die Befunde der Muskelbiopsien sind auf das Wesentlichste reduziert und der Schwerpunkt ist auf eine ausführliche Darstellung der Nervenbiopsien gelegt. Die Befunde der lichtmikroskopischen Untersuchungen und die verfügbaren elektronenmikroskopisch gewonnenen qualitativen Befunde wurden, falls sie von anderen Untersuchern stammten, übernommen und gegebenenfalls durch zusätzliche Informationen ergänzt, in den übrigen Fällen werden die eigenen Befunde mitgeteilt.

Die morphometrischen Ergebnisse sind in jedem Einzelfall kurz kommentiert und in einer abschließenden Bewertung wurden alle qualitativen und quantitativen Befunde einschließlich der statistischen Ergebnisse berücksichtigt. Um eine stichhaltigere Beurteilung geben zu können, sind die Mittelwerte der einzelnen Parameter angegeben und mit den Mittelwerten der Normalfälle in Bezug gesetzt. Dies machte allerdings nur dann einen Sinn, wenn sich die Normalfälle hinsichtlich des betreffenden Parameters nicht schon untereinander statistisch signifikant unterschieden (wie es bei den g-Ratien der Fall war). Am Ende der Einzelfalldarstellung sind die Fälle in einer Übersicht zusammengefaßt, die abschließende Diagnose wurde hier evtl. spezifiziert. Zusätzlich wurden die Daten aller Fälle gemeinsam aufgeführt und rechnerisch verglichen.

Fall Nr. 1 (E-1158/87)

Anamnese (11/87): (Alter 49 Jahre)

Im Februar 1987 bemerkte der Patient "von einem auf den anderen Tag" einen "Kontrollverlust" im rechten Bein. Zwei Wochen später verspürte er ebenfalls in der rechten Hand eine gestörte Feinmotorik mit steiferen und langsameren Bewegungsabläufen. Die Beschwerdesymptomatik habe dann langsam zugenommen, im Juni 1987 registrierte er erstmalig Faszikulationen in der rechtsseitigen Oberarmmuskulatur. Damals bemerkte er auch zuerst eine Kraftminderung insbesondere in der rechten Hand, später sei eine leichte

Minderung der groben Kraft auch im rechten Bein aufgetreten mit Einknicken in demselben. Gefühlsstörungen wären nie aufgetreten.

Anamnese (4/88):

Der Patient berichtet jetzt, daß die Schwäche der rechten Hand und die Gangstörung erheblich zugenommen haben, er bemerke selbst häufig Faszikulationen am rechten Oberarm.

Anamnese (7/88):

Zwischenzeitlich habe sich die Schwäche der rechten Hand leichtgradig verstärkt und das Gehen erschwert, weiterhin habe er Schulterschmerzen und Wadenkrämpfe.

Körperlicher Untersuchungsbefund (11/87):

Der körperlich internistische Allgemeinbefund war bis auf einen chronischen Nasennebenhöhleninfekt mit etwas nasaler Sprache ohne weitere Auffälligkeiten.

Bei der neurologischen Untersuchung fand sich im Hirnnervengbereich ein unauffälliger Befund, die etwas "näselnde" Sprache würde schon immer aufgrund eines chronischen Nasennebenhöhleninfekts seit dem 15. Lebensjahr bestehen. In der Zunge fand sich eine diskrete Unruhe, aber keine Fibrillationen. Bei der Prüfung der groben Kraft zeigte sich ab M. deltoideus und pectoralis major rechts eine nach distal zunehmende Minderung, einen Kraftgrad 4-5 proximal und 4 weiter distal. In den Mm. pectoralis major und deltoideus rechts fand sich eine sehr diskrete Atrophie, eine deutlichere Atrophie ergab sich in den Unterarmstreckmuskeln rechts und in der Hypothenar- und Thenarmuskulatur rechtsseitig. Im Bereich der Beine ergab die grobe Kraftprüfung einen unauffälligen Befund. Beim Armvorhalteversuch fand sich ein rechtsseitiges leichtes Absinken mit Pronationstendenz, im Beinvorhalteversuch ebenfalls rechtsseitig ein diskretes Absinken mit subjektivem Schweregefühl. Der Muskeltonus war in allen Extremitäten armbetont diskret im Sinne einer Spastik erhöht. Die Muskeleigenreflexe waren insgesamt lebhaft bis gesteigert mit deutlicher Rechtsbetonung auslösbar. Die Bauchhautreflexe waren beidseits in allen Etagen mittellebhaft vorhanden. Der Babinski-reflex war rechtsseitig konstant, linksseitig inkonstant auslösbar. Beim Auslösemodus nach Chaddock ergab sich beidseits ein positiver Befund. Bei den Gangprüfungen fand sich ein paraspastisches Bild mit Nachziehen des rechten Beines. Die erschwerten Gangprüfungen wurden leichtgradig unsicher ausgeführt. Bei der Prüfung auf rasch alternierende Willkürbewegungen fand sich eine deutliche Bradydiadochokinese rechtsseitig. Die Sensibilität war für alle Qualitäten bis auf eine diskrete Pallhypästhesie in Bereich beider Knöchel intakt.

Körperlicher Untersuchungsbefund (4/88):

Hirnnerven intakt, keine Zungenfibrillationen, es bestand eine ausgeprägte rechtsbetonte Tetraspastik mit erheblicher spastischer Tonuserhöhung, vor allem des rechten Beines, Faszikulationen an beiden Armen rechtsbetont, Muskeleigenreflexe sehr lebhaft rechts gesteigert, Babinski-Reflex rechts positiv, Bauchhautreflexe bds. erhalten. Die Koordination war durch die Tetraspastik erheblich gestört, die Sensibilität intakt.

Körperlicher Untersuchungsbefund (7/88):

Keine Hirnnervenausfälle, an den Extremitäten rechtsbetonte Tetraspastik mit lebhaften bis gesteigerten Muskeleigenreflexen und Pyramidenbahnzeichen beidseits. An beiden Armen Faszikulieren, ganz diskret auch im rechten Bein. Keine Sensibilitätsstörungen. Rechtsbetontes paraspastisches Gangbild, die erschwerten Gangprüfungen sehr unsicher.

Neurophysiologischer Befund (11/87):

Elektromyographisch ergaben sich im M. deltoideus rechts neurogene Schädigungszeichen mit im wesentlichen verbreiterten und amplitudenerhöhten, aber auch polyphasisch konfigurierten Potentialen motorischer Einheiten. Sichere pathologische Spontanaktivität ergab sich nicht, auffällig waren allerdings gehäufte Faszikulationspotentiale. Im M. abductor pollicis brevis rechts waren die genannten chronisch neurogenen Schädigungszeichen noch deutlicher, auch hier fiel besonders eine Amplitudenerhöhung der Potentiale motorischer Einheiten auf. Zusätzlich ergab sich hier pathologische Spontanaktivität in Form von Fibrillationspotentialen und positiv scharfen Wellen. Im M. abductor pollicis brevis links ergab sich nur ein diskreter Befund mit im Vordergrund stehender Amplitudenerhöhung der Potentiale motorischer Einheiten und nur vereinzelter Polyphasie und Potentialverbreiterung. Die motorische Nervenleitgeschwindigkeit des N. medianus rechts befand sich im Normbereich, auffällig war eine erhöhte distale Latenz. Das somato-sensibel evozierte Potential bei Stimulation des N. medianus rechts ergab keine sichere Auffälligkeit.

Labor:

Lumbalpunktion unauffällig. Blutwerte bis auf Serumtriglyceridwerte (360 mg/dl) ohne pathologischen Befund.

Klinische Diagnose (11/87):

Der Verlauf sowie der klinisch-neurologische und der neurophysiologische Befund spricht für eine beginnende **ALS**.

Klinische Diagnose (7/88):

ALS

Muskelbiopsie (11/87) (M. deltoideus):

Neurogene Muskelatrophie (das Verteilungsmuster der atrophischen Fasern entspricht der klinischen Verdachtsdiagnose ALS).

Nervenbiopsie (N. suralis) (11/87), lichtmikroskopischer Befund::

Nerv ohne lichtmikroskopisch erkennbare sicher pathologische Veränderungen.

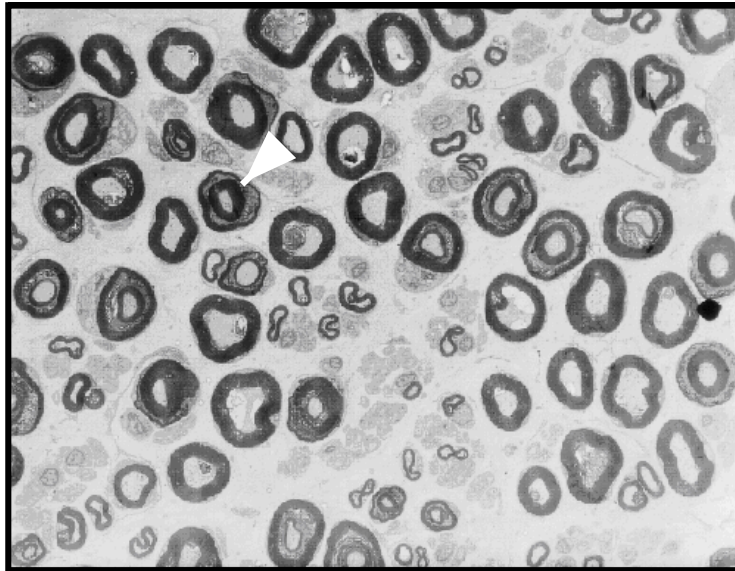
Semidünnschnitt:

Leichter fleckförmiger Ausfall von myelinisierten Nervenfasern. Mehrfach quergeschnittene Bügnersche Bänder. Mehrere zu dünn bemarkte Axone, als Zeichen der Remyelinisierung. Verdacht auf einzelne Markzerfallsvorgänge. Keine Regenerate.

Qualitative Elektronenmikroskopie:

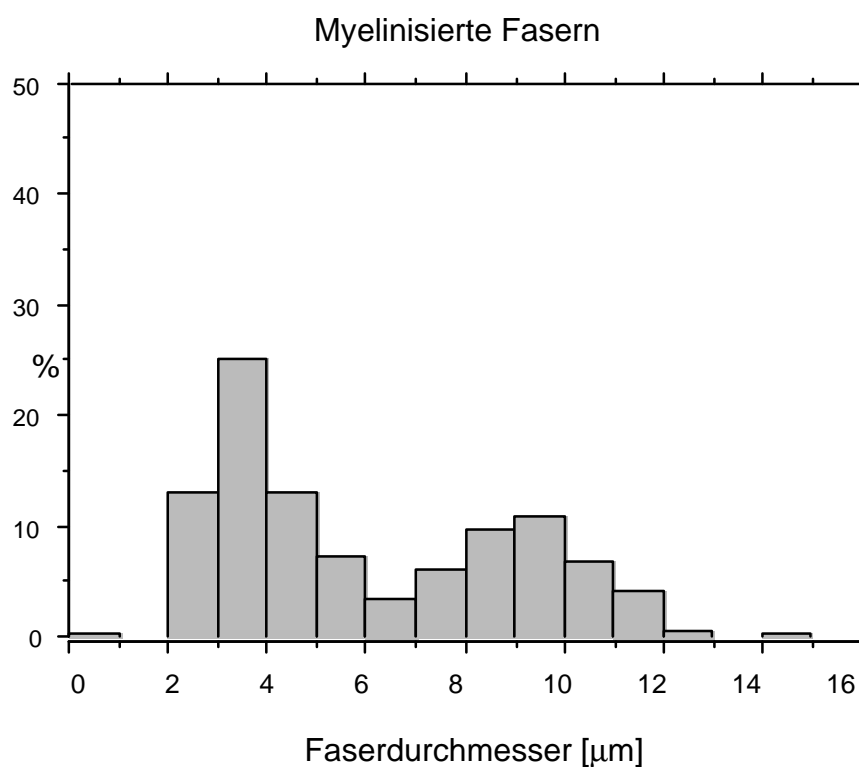
Leicht bis mittelgradige endoneurale Fibrose. In einem Faszikel ein Axon mit Markballen als Zeichen für akute Demyelinisierung. Es finden sich mehrere zu dünn bemarkte Fasern. Weiterhin findet sich in einem Axon eine intrazytoplasmatische Vakuolenbildung und es

finden sich Stapelbildungen von Schwann'schen Zellfortsätzen. Beurteilung (Semidünnschnitt und Elektronenmikroskopie): Insgesamt mehrere leichtgradige pathologische Veränderungen, v.a. mit Hinweisen für Demyelinisierungsprozesse. Der Befund ist mit einer ALS vereinbar.

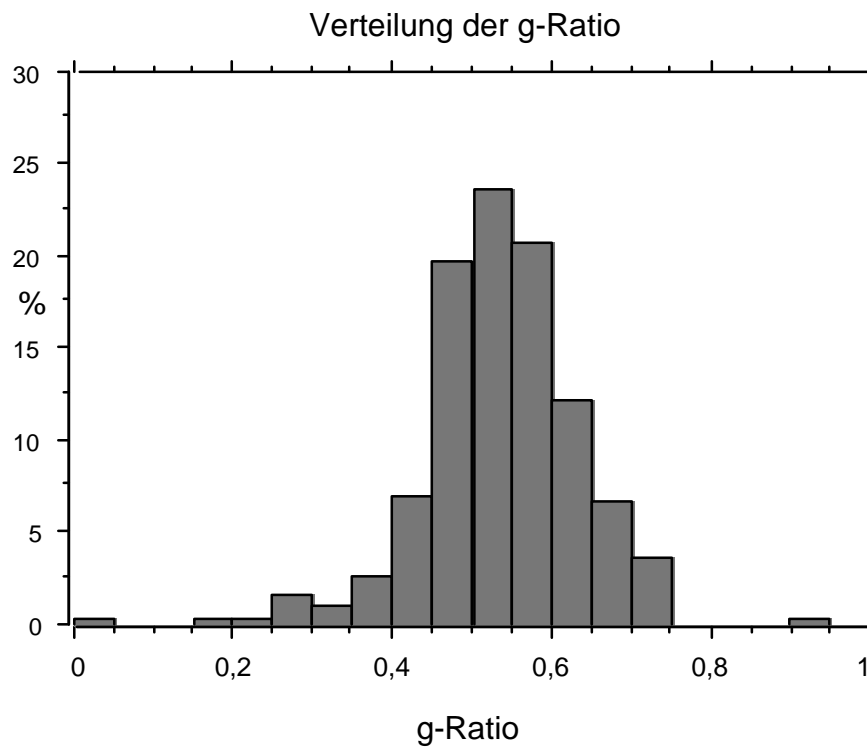


Die elektronenmikroskopische Aufnahme zeigt einen normalen Aspekt mit vielen großen Fasern. Mit weißem Pfeil ist der Anschnitt einer Schmitt-Lantermann'schen Einkerbung gekennzeichnet. (Vergrößerung 570x)

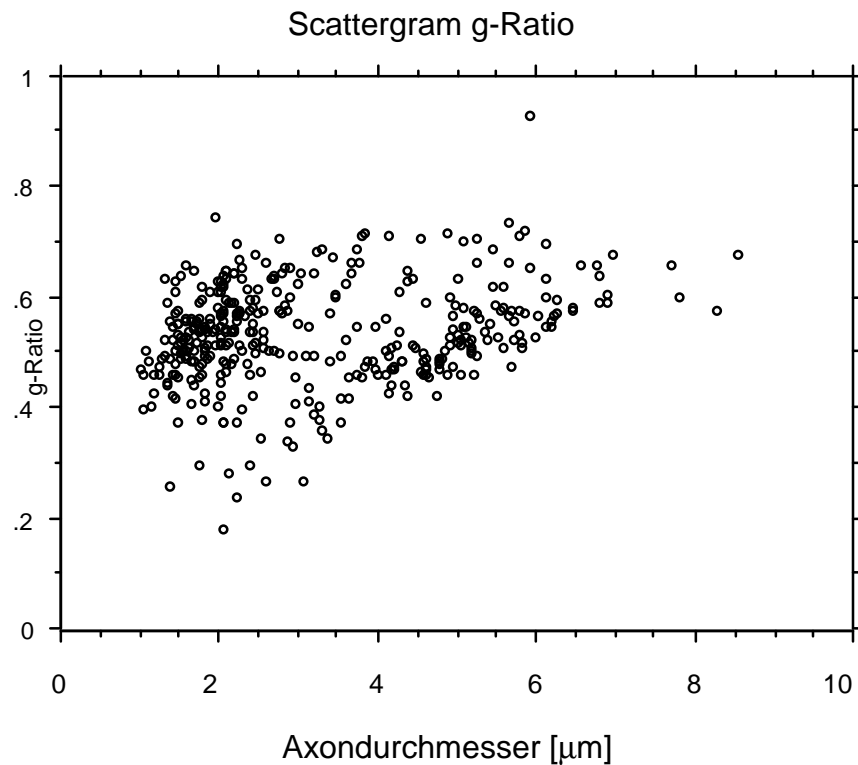
Anzahl myelinisierter Nervenfasern: 6791 Fasern pro mm²



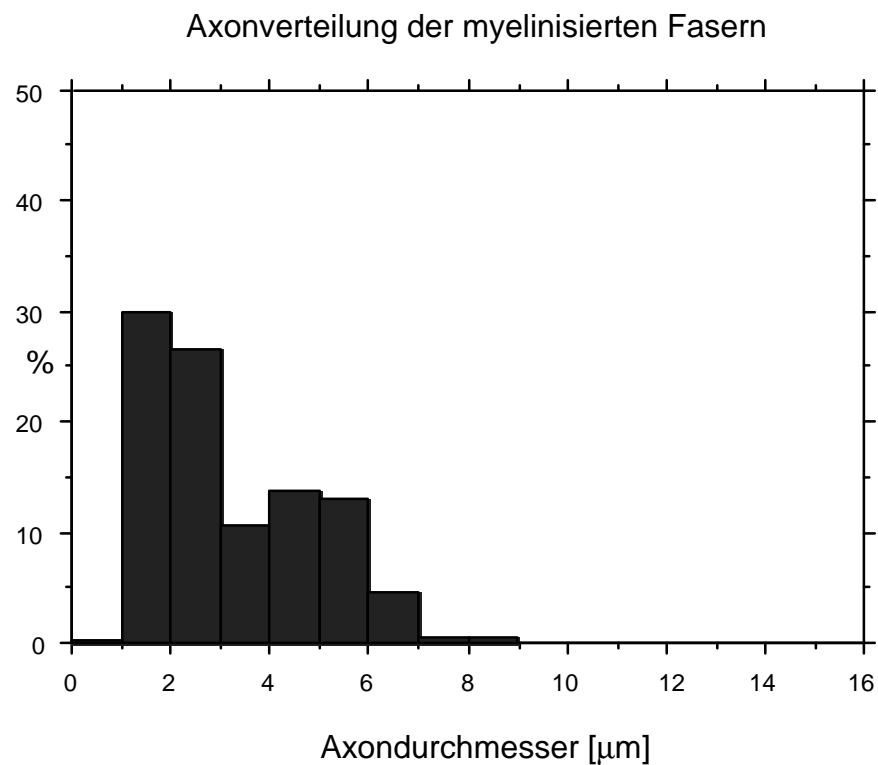
Die Verteilung der Fasertypen ist unauffällig, die Lage der Gipfel bei $3\mu\text{m}$ und $9\mu\text{m}$ reglrecht. Der Mittelwert für alle Fasern liegt bei $5,978\mu\text{m}$, für die Fasern $<6\mu\text{m}$ bei $3,723$, für die Fasern $>6\mu\text{m}$ bei $9,164\mu\text{m}$. Kein signifikanter Unterschied im Mann-Whitney U-Test gegenüber den Normalfällen.



Die Verteilung der g-Ratio aller Fasern ist unauffällig. Mittelwert $0,538$, ohne statistisch signifikanten Unterschied zu den Normalfällen.



Im Scatterdiagramm zeigt sich eine normale Aufteilung der zwei verschiedenen Fasertypen in zwei verschiedene Punktwolken mit klar unterscheidbaren g-Ratios. Die Streuung ist gering.



Die Verteilung der Axone zeigt keine pathologische Linksverschiebung, eher deutet sich ein bimodales Verteilungsmuster an. Mittelwert 3,197μm.

Abschließende Beurteilung der qualitativen und quantitativen Untersuchung: Qualitativ und morphometrisch Normalbefunde.

Fall Nr.2 (E-729/87)

Anamnese (6/87): (Alter 75 Jahre)

Der Patient berichtete, seit Oktober vergangenen Jahres sei ihm im Bereich beider Arme, links mehr als rechts, eine zunehmende Bewegungseinschränkung aufgefallen. Er habe z. B. zum Frisieren seinen Arm nicht mehr zum Kopf hochheben können. Gleichzeitig habe er auch eine Kraftlosigkeit im Bereich beider Schultern und im Bereich beider Arme bemerkt; so konnte er z. B. morgens nach längerem Rasieren plötzlich den Arm nicht mehr hochhalten, der Arm fiel von alleine herab. Seit längerer Zeit könne er seinen Mantel nicht mehr an die Garderobe hängen oder schwerere Aktenordner in ein höher gelegenes Regal ordnen. Besonders schlecht sei in letzter Zeit auch das Schreiben geworden; im fehlende im Daumen und Zeigefinger der rechten Hand die Kraft den Stift längere Zeit zu halten und zu führen. Ansonsten im Bereich beider Unterarme und Beine keine Störungen. Ebenfalls an den unteren Extremitäten subjektiv keine Störungen. Auch nach gezieltem Befragen kann sich der Patient nicht daran erinnern, jemals Muskelzucken oder Muskelspringen in Armen oder Beinen bemerkt zu haben. Keine Gefühlsstörungen. Die Muskelschwäche habe im letzten Vierteljahr deutlich zugenommen, so daß er mittlerweile bei fast allen täglichen Verrichtungen relativ stark behindert sei.

Anamnese (4/89):

Eine weitere stationäre Aufnahme erfolgte wegen zunehmender Atemschwäche. Der Patient berichtete, im vergangenen halben Jahr einen massiven Gewichtsverlust erlitten zu haben. Während der letzten 3 Wochen habe er zunehmend Schwierigkeiten beim Schlucken und Sprechen verspürt. Im weiteren Verlauf des stationären Aufenthalts verstarb der Patient an respiratorischer Insuffizienz.

Körperlicher Untersuchungsbefund (6/87):

Der körperlich internistische Allgemeinbefund war bis auf Varicosis beider Unterschenkel und über den Oberkörper verteilte seborrhoische Warzen unauffällig. Der Patient wirkte jünger und war in gutem EZ und AZ.

Bei der neurologischen Untersuchung waren die Hirnnerven intakt. Sensibilität bis auf einen kleinen hypaesthetischen Bezirk im linken Kinnbereich infolge einer Schußverletzung völlig regelrecht. Masseterreflex unauffällig. Muskeleigenreflexe an den oberen Extremitäten bis auf einen links gegenüber rechts abgeschwächten Radiusperiostreflex alle seitengleich normal auslösbar. Physiologische Fremdreflexe seitengleich lediglich stark abgeschwächt auslösbar. Bauchdeckenreflexe in allen Etagen seitengleich normal. An der unteren Extremität PSR links mehr als rechts gesteigert auslösbar, alle übrigen Muskeleigenreflexe ohne Seitendifferenz lebhaft bis gesteigert erhältlich. Kutaner Plantarreflex seitengleich normal. Keine

pathologischen Reflexe. Deutliche Atrophie des M. deltoideus, des M. pectoralis, des M. triceps brachii, der Mm. supra- und infraspinati sowie des M. biceps brachii beidseits, links mehr als rechts. Im Bereich der kleinen Handmuskulatur lediglich Atrophie im spatium interosseum I. Ansonsten erscheint das Muskelrelief an beiden Unterarmen und Händen sowie an der unteren Extremität regelrecht. Grobe Kraft in den genannten atrophischen Muskeln deutlich reduziert. Annähernd ubiquitär Faszikulationen zu beobachten, am ausgeprägtesten in den Pectoralmuskeln, in den beiden Mm. triceps brachii sowie in der beiderseitigen Unterschenkelmuskulatur. Koordination, soweit nicht durch Paresen behindert, intakt.

Körperliche Untersuchungsbefund (4/89):

Kachektischer Patient. Der Patient war wach, voll orientiert und geistig sehr rege. Es bestand eine bulbäre Sprech- und Schluckstörung. An allen Extremitäten war lebhaftes Faszikulieren erkennbar, die beiden Arme waren so paretisch, daß lediglich Bewegungen unter Ausschaltung der Schwerkraft möglich waren. Die Beinmuskulatur war etwas kräftiger ausgeprägt (Kraftgrad I-II links bzw. II-III rechts), das Laufen war mit Hilfe möglich. Restriktive Ventilationsstörung.

Neurophysiologischer Befund (6/87):

Elektromyographie: Im M. biceps brachii rechts lebhaft pathologische Spontanaktivität in Form von positiven scharfen Wellen und Fibrillationen, selten auch Faszikulationen. Einzelpotentiale mit auf 4-5 μ Volt erhöhter Amplitude, Interferenzmuster bei Maximalinnervation gelichtet. Im M. triceps brachii rechts reichlich Faszikulationen, selten auch positiv scharfe Wellen und Fibrillationen. Bei Willkürinnervation Riesenpotentiale bis zu 12 μ Volt- Amplitude, Dauer und Form o. B. Bei maximaler Innervation nur Einzelentladungen (sog. Vorderhornmuster). Im M. tibialis anterior rechts zahlreiche Faszikulationen. Einzelpotentiale mit auf bis zu 6 μ Volt erhöhter Amplitude. Gelichtetes Interferenzmuster bei maximaler Innervation. Im M. gastrocnemicus rechts vereinzelte Faszikulationen sowie positive scharfe Wellen und Fibrillationen. Einzelpotentiale gering erhöht auf 2-3 μ Volt. Interferenzmuster gelichtet. Beurteilung: In den vier Muskeln neurogene Läsion mit unterschiedlichen ausgeprägten floriden Denervationszeichen und Hinweise auf einen vorderhornnahen Prozeß.

Labor (6/87):

Liquor- und Blutuntersuchungen erbrachten keinen weiterführenden Befund.

Klinische Diagnose:

ALS

Muskelbiopsie (M. tibialis anterior und triceps brachii links) (6/87):

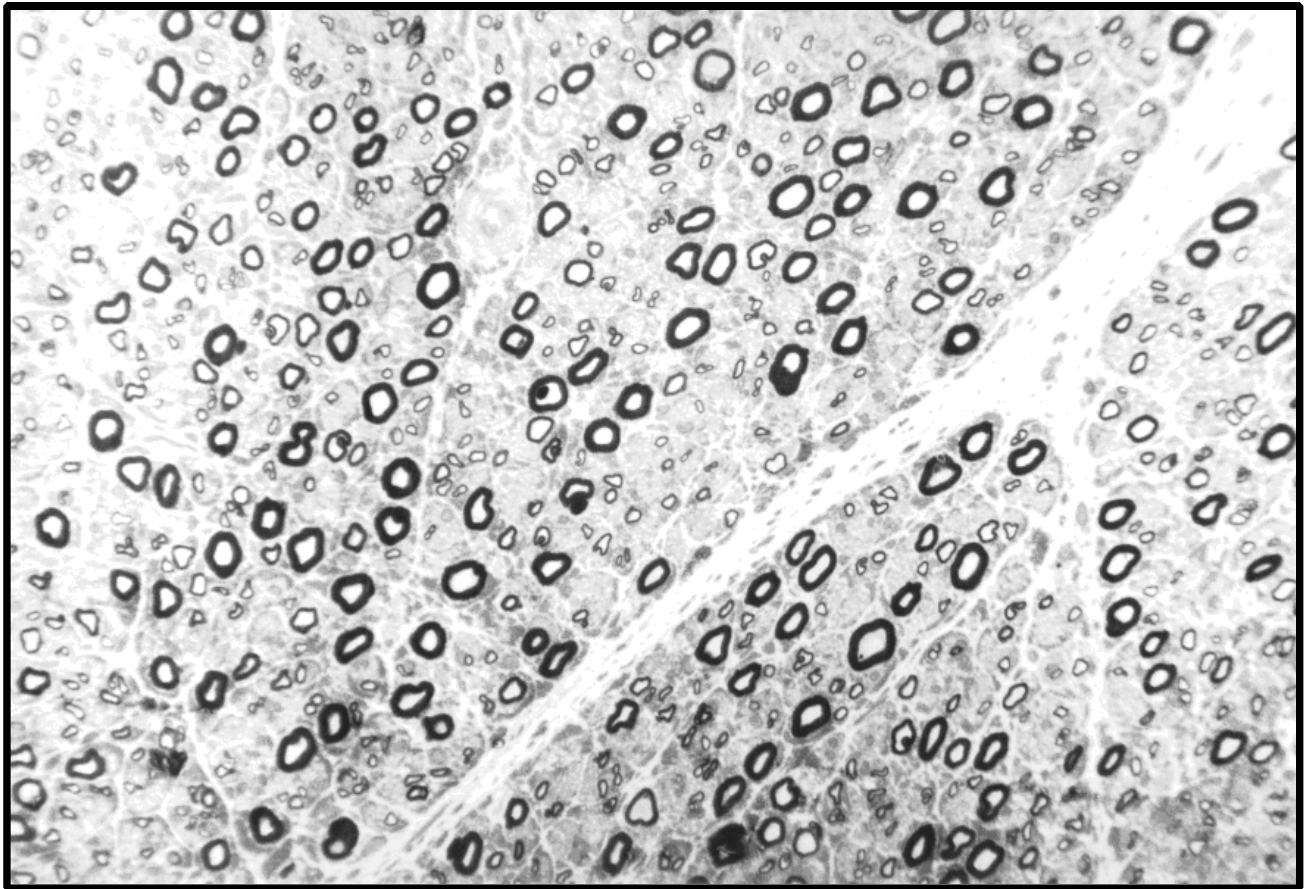
Neurogene Muskelatrophie (Das histologische Bild spricht für eine Motoneuronenerkrankung)

Nervenbiopsie (N. suralis) (6/87), lichtmikroskopischer Befund:

Leichte endoneurale Fibrose und leichter Nervenfaserausfall.

Semidünnschnitt:

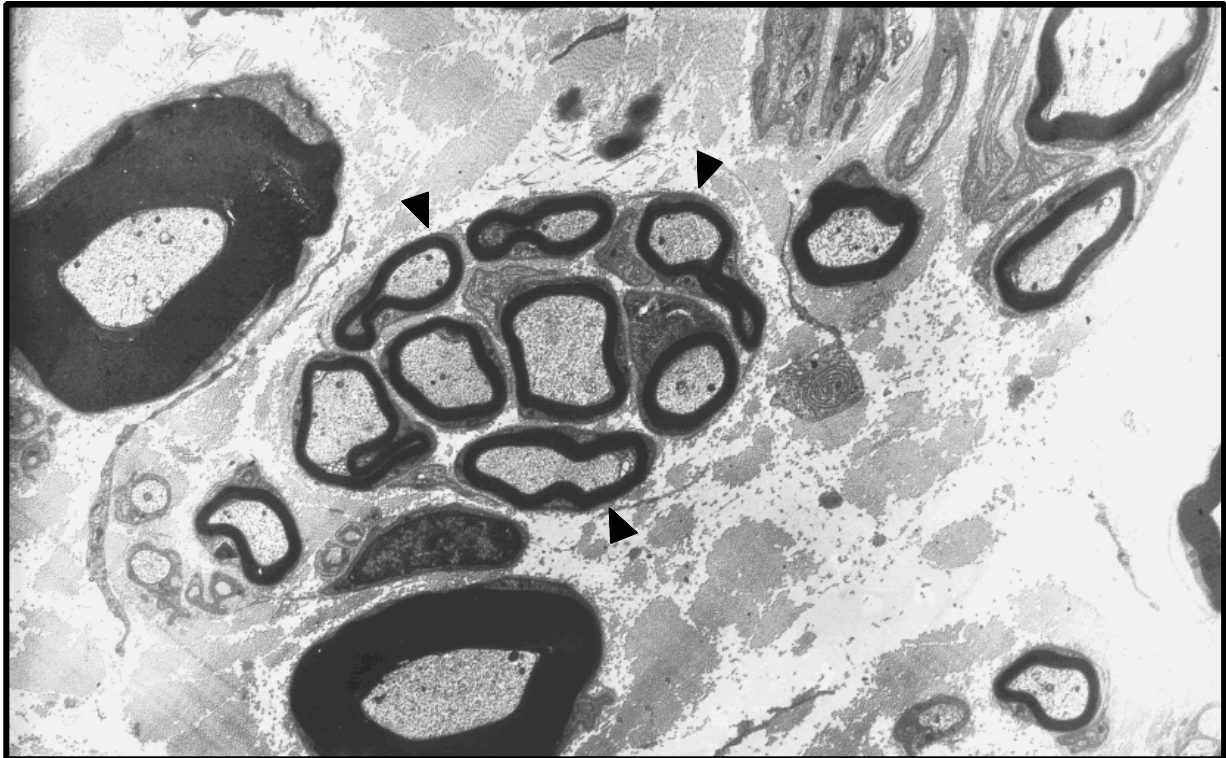
Es bestätigt sich der leichte disseminierte Nervenfaserausfall, einzelne eindeutig zu dünne Markscheiden.



Semidünnschnitt mit fleckförmigem Ausfall großer Fasern und zahlreichen zu dünn bemarkten Fasern. (Vergrößerung 40x)

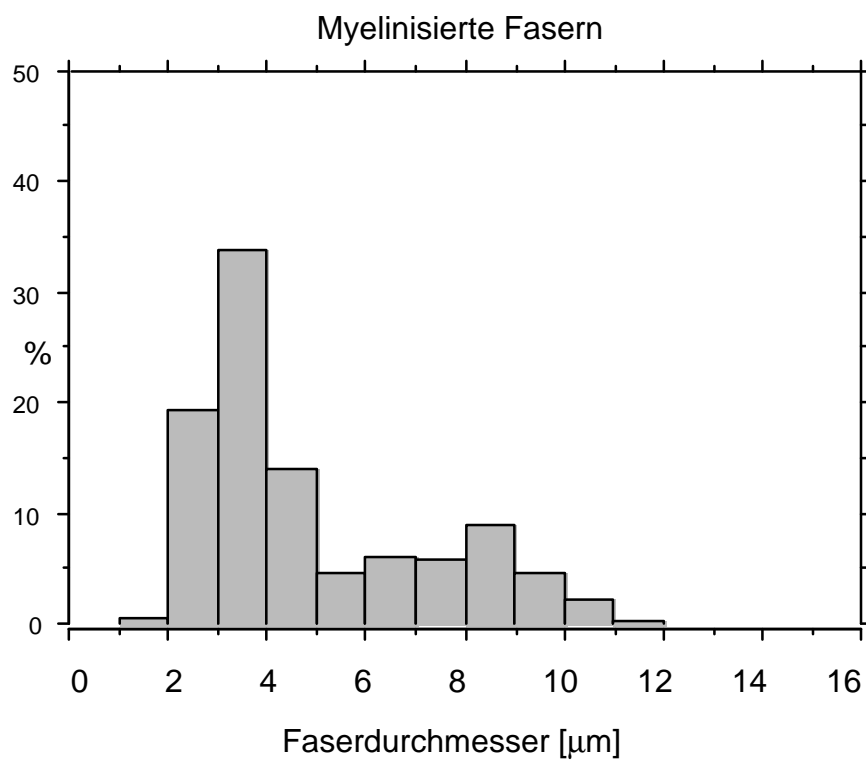
Qualitative Elektronenmikroskopie:

Annähernd regelmäßiges altersentsprechendes Kaliberspektrum. In einzelnen Fasern sind die Axone auffällig organellenreich (axonale Reaktion), jedoch fehlen degenerative Veränderungen. An einer Stelle trifft man auf ein Bündel mittelgroßer Markfasern mit einer zentral liegenden Schwannschen Zelle. Es handelt sich um ein Axonregenerat mit Remyelinisierung. Es sind Markfasern mit zu dünnen Markscheiden nachweisbar, es finden sich auch wenige hypermyelinisierte Fasern. Kein Hinweis auf einen Nervenfasernuntergang oder Myelinzerfall. Die leichte bis mäßige endoneurale Fibrose kann noch als altersentsprechend gewertet werden. Keine entzündlichen Veränderungen. Diagnose: Nervus suralis von altersentsprechendem Aufbau mit einigen Auffälligkeiten, insbesondere mit Regenerations- und Remyelinisierungszeichen. Der Befund ist mit einer ALS noch vereinbar.



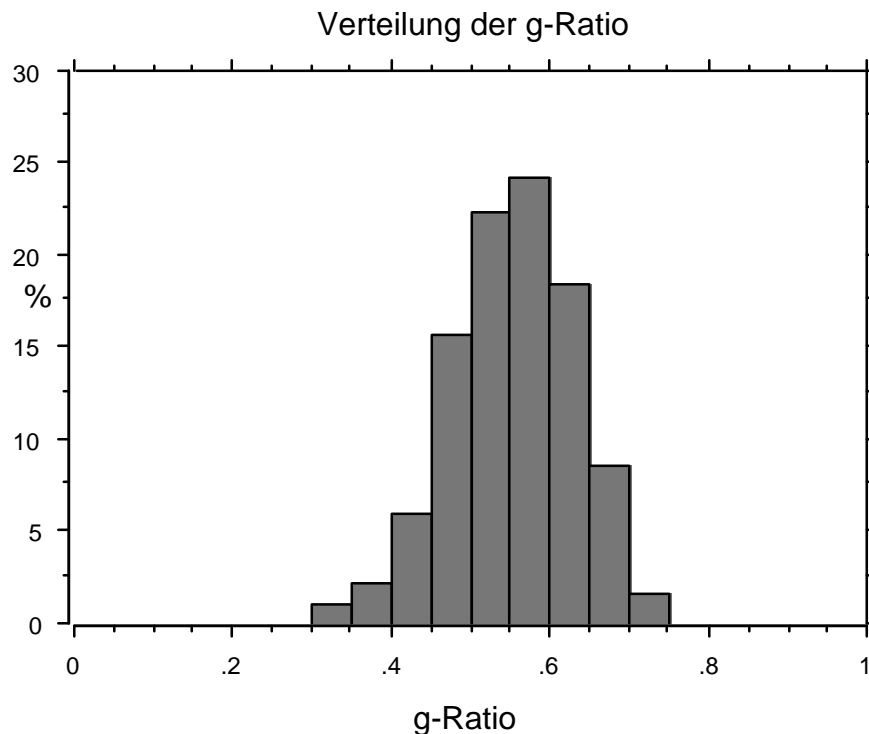
Die elektronenmikroskopische Aufnahme zeigt ein Regenerat, kleinere zu dünn bemarkte Fasern in einem "cluster" zusammenliegend (schwarze Pfeile). (Vergrößerung 2500x)

Anzahl myelinisierter Nervenfasern: 6016 pro mm²

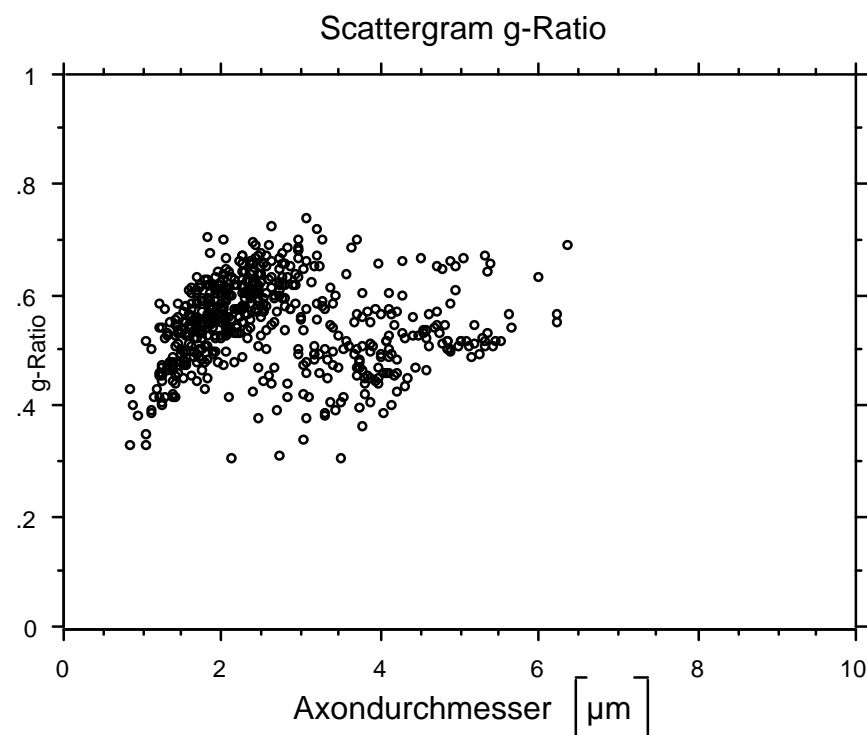


Das Histogramm zeigt ein weitgehend normales bimodales Verteilungsmuster, insgesamt besteht jedoch eine leichte Linksverschiebung mit einem etwas erhöhten Anteil an kleinen

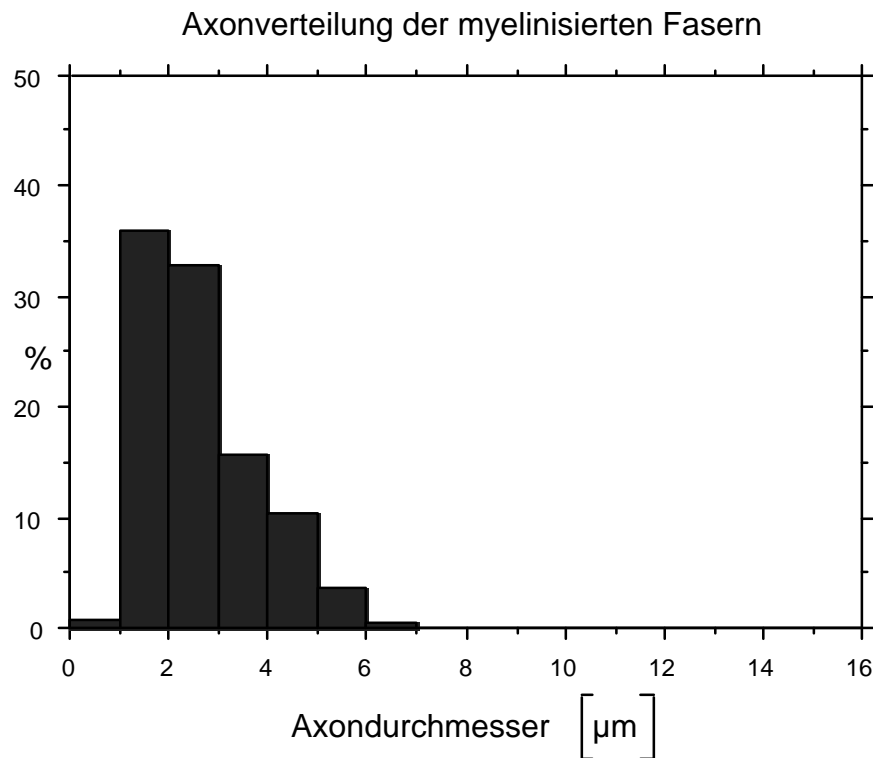
Fasern, u.a. ersichtlich an dem relativ hohen ersten Gipfel. Der Mittelwert aller Fasern betrifft $4,846\mu\text{m}$, der Fasern $<6\mu\text{m}$ $3,565\mu\text{m}$, der Fasern $>6\mu\text{m}$ $8,172\mu\text{m}$. Es ergibt sich ein signifikanter Unterschied zu den Faserdurchmessern der (viel jüngeren) Normalfälle.



Die Verteilung der g-Ratio aller Fasern ist unauffällig. Mittelwert 0,551. (Es ergibt sich ein signifikanter Unterschied zu den Normalfällen, allerdings unterscheiden sich die Normalfälle hier selbst signifikant im Mann-Whitney U-Test.)



Normale Verteilung zweier unterscheidbarer Punktwolken.



Normale Verteilung der Axondurchmesser ohne statistisch signifikantem Unterschied zu den Normalfällen.

Abschließende Beurteilung der qualitativen und quantitativen Untersuchung: Qualitativ und morphometrisch Zeichen für einen Verlust v. a. von großen Fasern sowie Zeichen der Axonregeneration und der Remyelinisierung. In Anbetracht des Alters des Patienten (75 Jahre) und mangels altersgleichem Normalfall noch als altersentsprechender Befund zu akzeptieren.

Fall Nr. 3 (E-Nr.1212/91)

Anamnese: (Alter:61 Jahre)

Der Patient berichtet, seit zwei Jahren langsam zunehmende Schwäche zunächst im 1. und 2. Finger bemerkt zu haben. Als nächstes seien ihm Schluckstörungen mit gelegentlicher Aspiration von Speiseresten aufgefallen. Seit etwa einem halben Jahr sei seine Sprache zunehmend verwaschen geworden. Seit Anfang 1991 leide er auch an zunehmender Schwäche in der linken Hand sowie einer Schwäche in beiden Beinen, rechts mehr als links, mit Gehstörungen und Gangunsicherheit. Inzwischen könne er sich aus dem Hocken nur unter Zuhilfenahme der Arme aufrichten. Im Sitzen benötige er Armlehnen um bequem aufstehen zu können. Vier Wochen vor der Aufnahme sei erstmals nachts Luftnot mit über wenige Sekunden anhaltender Atemunfähigkeit aufgetreten. Außerdem leide er nachts häufig an

plötzlich auftretenden Muskelverkrampfungen an Armen, Beinen und Rücken. Im übrigen müsse er häufig unwillkürlich lachen, ohne in entsprechender Stimmung zu sein. Zur Vorgeschichte: 1968 Autounfall mit Contusio cerebri und Unterschenkelfraktur links. Linkes Sprunggelenk steif geblieben. Noch erwähnenswert in diesem Jahr Operation der Schilddrüse wegen gutartigem Knoten rechts; seitdem Hormonsubstitution. Vegetative Anamnese: Guter Appetit, doch Schwierigkeiten beim Kauen, so daß insgesamt die Nahrungsaufnahme reduziert sei. Familienanamnese leer.

Körperlicher Untersuchungsbefund:

Deutlich reduzierter AZ und leicht reduzierter EZ. Die Inspektion zeigte trophische Störungen am linken Unterschenkel bei Zustand nach Operation einer komplizierten Unterschenkel- und Sprunggelenksfraktur. Weitgehende Gelenksversteifung. Lunge basal schlecht belüftet. Deutliche distal betonte Atrophie der Muskulatur der oberen Extremitäten, rechts mehr als links. Die peripheren Gefäße waren allseits gut tastbar.

Bei der neurologischen Untersuchung Hirnnerven I-VIII unauffällig. Für IX und X wurde häufiges Verschlucken genannt. Die Zunge (XII) zeigte bei Streckung keine Abweichung, war nicht atrophiert. Es zeigte sich jedoch eindeutiges Fibrillieren. Deutliche mittelgradige Dysarthrie. Die Muskeleigenreflexe waren an beiden Armen seitengleich mittellebhaft auslösbar. Der Quadrizeps-Reflex war rechts gegenüber links leicht abgeschwächt, der Triceps-surae-Reflex rechts ebenfalls leicht abgeschwächt, links nicht erhältlich (Operationsfolge?). Babinski bds. negativ; Patella- und Fußklonus bds. negativ. Die grobe Kraft war an den Extremitäten rechtsbetont deutlich eingeschränkt, rechter Arm Kraftgrad IV/VI, linker Arm Kraftgrad V/VI. Handkraft rechts 14 kp, links 16,5 kp. Beide Beine zeigen Kraftgrad V/VI, das rechte Bein wirkt etwas schwächer als links. Normaler Muskeltonus. Deutliche, distalbetonte Atrophie der Extremitätenmuskulatur, insbesondere der kleinen Handmuskulatur, rechts mehr als links. Beide Daumen konnten in gestreckter Haltung nicht mehr opponiert werden. Der Gang war langsam, etwas großschrittg und zeigte eine Fehlhaltung: Neigung in der Hüfte nach rechts mit gelegentlichem Einknicken des Oberkörpers nach vorne rechts. Zehen- und Fersengang nicht möglich, im Kompaßgang ungerichtete Fallneigung. Unterberger nicht durchführbar. Aufrichten ohne Stütze nicht möglich. Die Koordinationsversuche gelangen gut, die Halteversuche waren unauffällig; Eudiadochokinese. Oberflächen- und Tiefensensibilität waren ungestört. Nebenbefund : Peroneusparesis links im Bereich des operierten Sprunggelenks. (Anmerkung: Die Biopsie stammt vom rechten N. suralis) Auffällig ist ein häufiges Zwangslachen ohne entsprechende Stimmung. Psychopathologisch: Wach, voll orientierter Patient. Im Kontakt zugewandt, im Rapport haftend und umständlich mit Konzentrations- und Gedächtniseinschränkungen. Leicht besorgte, ängstliche Grundstimmung ohne Anzeichen einer tiefen Depression oder einer Psychose.

Neurophysiologische Befunde:

Ein Jahr vor stationärer Aufnahme wurde der Patient ambulant untersucht, schon damals wurden elektromyographisch deutlich neurogene Atrophien in den untersuchten Muskeln an der rechten Hand festgestellt. Bei zentraler Magnetstimulation zeigten sich normale zentrale motorische Überleitungszeiten.

Jetzt: EMG M. brachioradialis links ausgeprägte Faszikulationen. NLG N. ulnaris bds. gering vermindert, beim N. medianus rechts mäßig vermindert. Deutliche Leitungsverzögerung im rechten Sulcus ulnaris. SSEP des N. suralis bds. nicht erhältlich. SSEP des N. medianus links mäßig, rechts deutlich latenzverzögert. SSEP des N. tibialis rechts latenzverzögert, links fehlend. Damit Nachweis einer Läsion des somato-sensiblen Systems.

Labor (6/87):

Blut und Liquoruntersuchungen erbrachten keinen weiterführenden Befund.

Klinische Diagnose (6/87): Mit hoher Wahrscheinlichkeit ALS, bei nicht ganz stimmigen elektrophysiologischen Befunden.

Klinische Diagnose (4/89): ALS

Muskelbiopsie (M. tibialis anterior):

Neurogene Muskelatrophie, vom histopathologischen Bild her mit einer amyotrophen Lateralsklerose vereinbar. Daneben Zeichen einer Begleitmyopathie.

Elektronenmikroskopie des Muskels:

Die im lichtmikroskopischen Befund genannten atrophischen Fasern sind ultrastrukturell durch bizarre Konfigurationen und Desorganisation der Sarkomere gekennzeichnet. Mehrere Fasern enthalten typische Core-Herde (fokale Auflösung der Z-Streifen und der Myofibrillen). Auch im Muskel sind die massiv verbreiterten kapillären Basalmembranen auffällig. Es ist ein Schwund der Kapillaren nachweisbar, an diesen Stellen findet man nur noch die resistierenden Basalmembranen ohne Gefäßwandzellen.

Nervenbiopsie (N. suralis rechts), lichtmikroskopischer Befund:

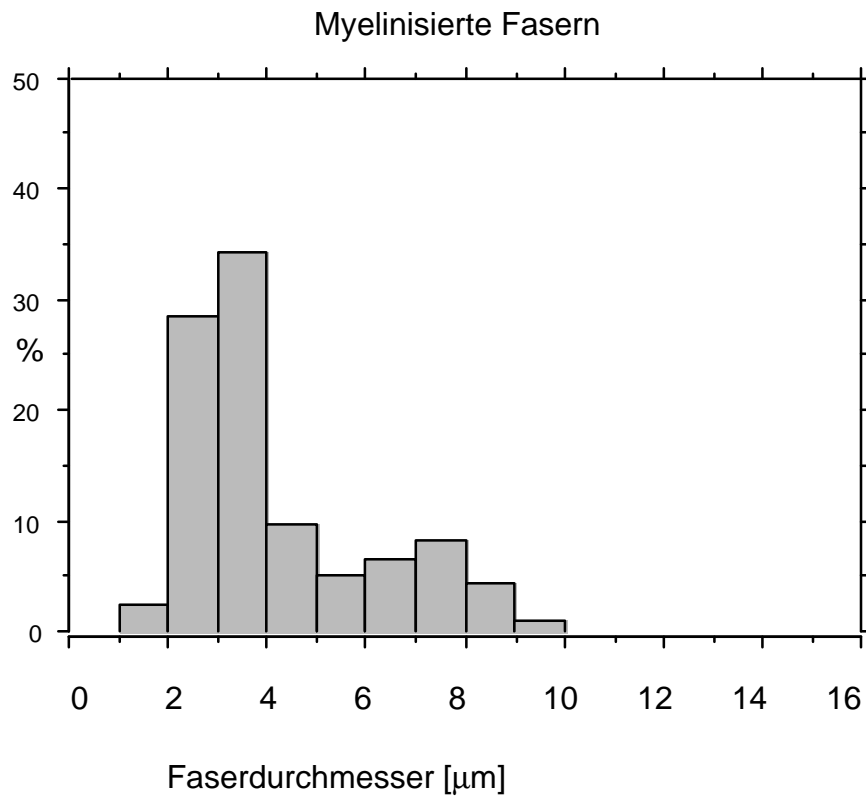
Peripherer Nerv mit partiellem Ausfall markhaltiger Fasern. Bei den persistierenden Fasern handelt es sich überwiegend um kleine Fasern. Daneben liegt eine deutliche endoneurale Fibrose vor.

Semidünnschnitt und qualitative Elektronenmikroskopie des Nerven:

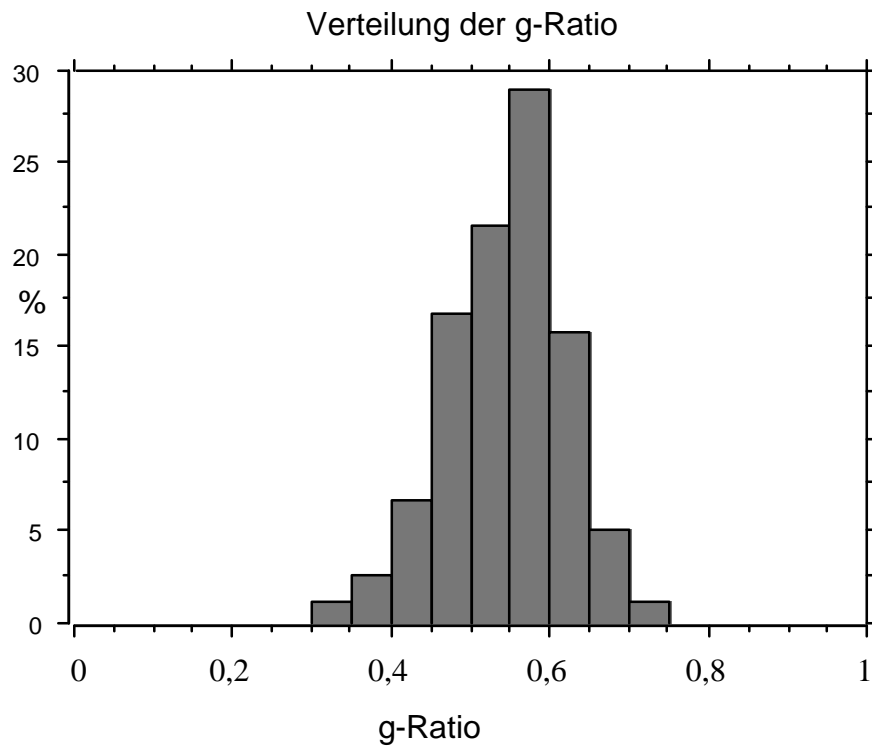
Die zur Orientierung hergestellten Semidünnschnitte lassen einen disseminierten, mäßigen bis mittelgradigen Ausfall markhaltiger Nervenfasern erkennen, von dem sowohl die großkalibrigen wie auch mittelkalibrige Fasern betroffen sind. Mehrfach trifft man auf eindeutig zu dünne Markscheiden, d. h. unvollständige Remyelinisierung nach vorangegangener Entmarkung der Fasern. Elektronenmikroskopisch sind an den persistierenden Nervenfasern keine Zeichen einer noch fortschreitenden Nervenfaserdegeneration zu erkennen. Ganz vereinzelt trifft man auf Myelinballen im Schwannschen Hüllplasma. Die erwähnten zu dünn bemarkten Fasern treten deutlich hervor. Sehr auffällig sind die erheblich verdickten und auch vervielfachten Basalmembranen der

endoneuralen Kapillaren und Präkapillaren. An einem Axon findet sich eine verdoppelte Markscheide.

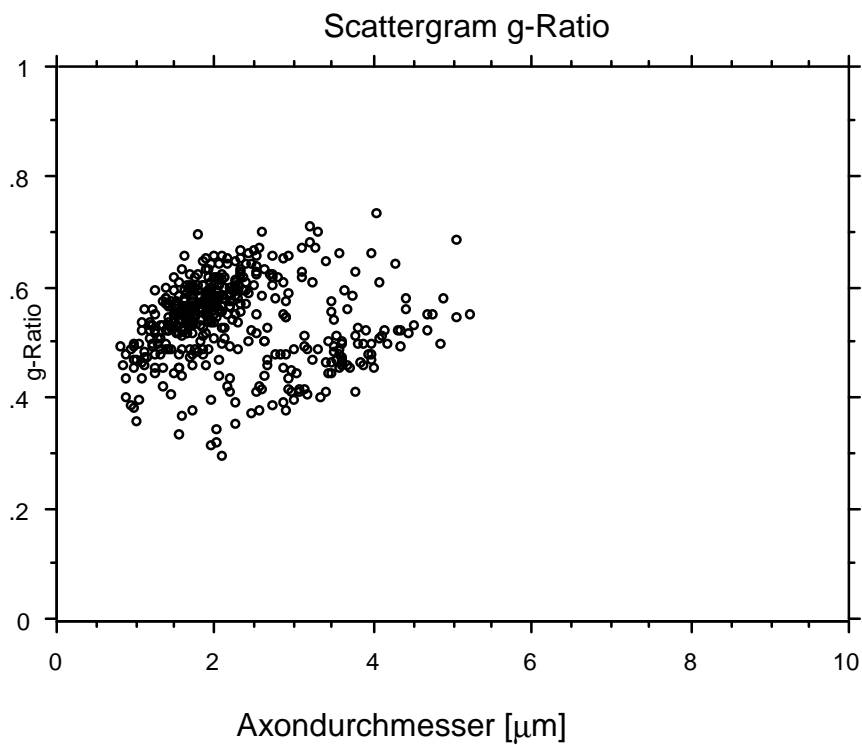
Anzahl myelinisierter Nervenfasern: 7884,3 pro mm²



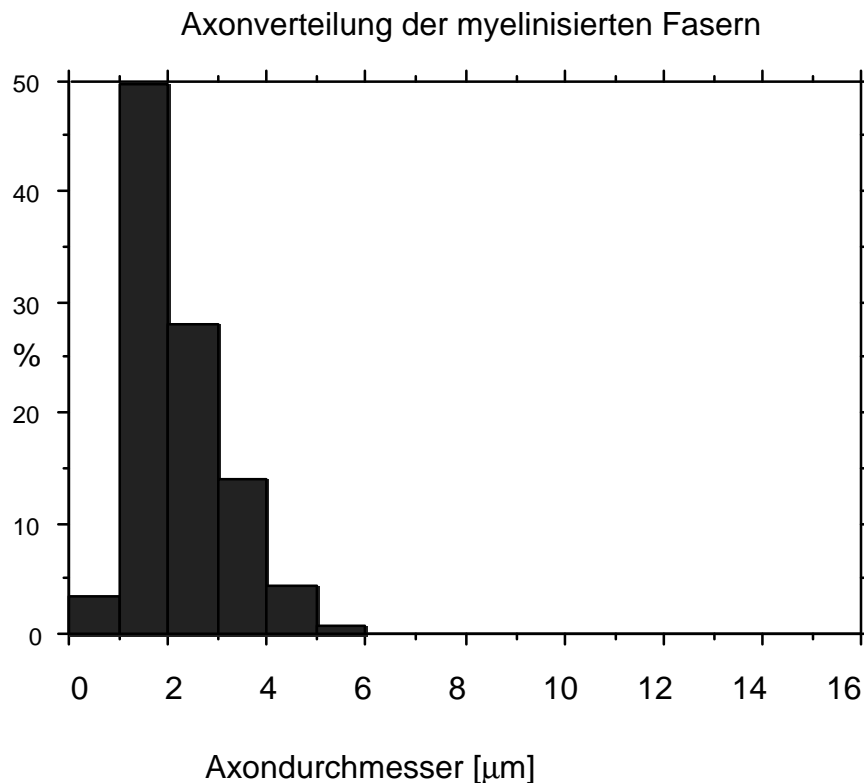
Bimodales Verteilungsmuster, mit Linksverschiebung beider Gipfel. Mittelwert für alle Fasern 4,149µm, für die Fasern <6µm 3,346µm, für die Fasern >6µm 7,387µm. Signifikanter Unterschied zu den Normalfällen im Mann-Whitney U-Test.



Die Verteilung der g-Ratios aller Fasern ist unauffällig. Mittelwert 0,543.



Regelrechte Aufteilung des Scatterdiagramms in zwei getrennte Punktwolken. Kaum große Fasern.



Das Histogramm der Axonverteilung zeigt eine Linksverschiebung an, der Mittelwert ist mit 2,208 niedrig.

Abschließende Beurteilung der qualitativen und quantitativen Untersuchung: Qualitativ und morphometrisch zeigt sich ein Verlust von großen und mittelgroßen Fasern. Eindeutig pathologischer Befund. Morphometrisch kein sicherer Hinweis auf axonale Regeneration, da die g-Ratios unauffällig sind. Qualitativ Zeichen der Remyelinisierung.

Fall Nr. 4: (E-Nr.1223/86)

Anamnese (11/86, zum Zeitpunkt der Biopsie): (Alter 58 Jahre)

Zwei Monate vor stationärer Aufnahme erstmals langsam zunehmende Sprachstörungen. Seit etwa 1 1/2 Monaten sei es zu einer Kraftminderung im Bereich beider Hände gekommen, dies habe er besonders bei seiner Tätigkeit als Heizungsmonteur bemerkt. Seit 1 Monat komme es zusätzlich jetzt zu Schluckbeschwerden.

Anamnese (5/87):

Seit dem letzten stationären Aufenthalt deutliche Progredienz der Schwäche in beiden Händen. Jetzt steht insbesondere die bulbäre Symptomatik im Vordergrund. Die bulbäre Dysarthrie ist so hochgradig, daß eine verbale Ausdrucksfähigkeit nicht mehr gegeben ist und eine Kommunikation auf verbaler Ebene kaum möglich ist. Weiterhin Erschwernis der Nahrungsaufnahme durch Schluckbeschwerden. Während des stationären Aufenthaltes versuchte der Patient in suizidaler Absicht vom Balkon zu springen, es wurde eine zwischenzeitliche Unterbringung in der geschlossenen Abteilung der Psychiatrie notwendig.

Körperlicher Untersuchungsbefund: (11/86)

Der Patient ist bewußtseinsklar, örtlich und zeitlich orientiert, im Hirnnervenbefund diskrete Anisokorie zugunsten rechts bei prompter Lichtreaktion. Es fand sich eine bulbär-dysarthrische Sprache, die Zunge wies starke Faszikulationen auf. Bei der Überprüfung der Motorik fand man ebenfalls besonders im Bereich der Schulter-Arm-Region beiderseits deutliche Faszikulationen. Die Muskeleigenreflexe waren seitengleich lebhaft, Babinski beiderseits negativ. Bauchhautreflexe seitengleich mittellebhaft. Die Überprüfung der Koordination mit Gangprüfungen sowie Zeigerversuchen regelrecht. Auffälligerweise gab der Patient eine Hypästhesie im Bereich beider Hände an.

Körperlicher Untersuchungsbefund: (5/87)

Diskrete Anisokorie zugunsten rechts. Weiterhin Abschwächung der mimischen Muskulatur, insbesondere beim Wangenaufblasen beidseits. Es fand sich eine diffuse Zungenatrophie mit Fibrillationen und Faszikulationen. Die Sprache war hochgradig bulbär-dysarthrisch, so daß eine Verständigung auf verbaler Ebene kaum möglich war. Ansonsten war der Hirnnervenstatus regelrecht. Die Prüfung der Motorik ergab eine Kraftminderung im Bereich der Unterarm-, Hand und Schultergürtelmuskulatur rechts ausgeprägter als links. Der Kraftgrad betrug in der am stärksten betroffenen kleinen Handmuskulatur Grad III bis IV. Weiterhin zeigten sich deutliche Atrophien sowie Faszikulationen in den entsprechenden Muskelgruppen. Die MER waren lebhaft und seitengleich auslösbar. Die Bauchhautreflexe waren in allen Etagen nur schwach vorhanden. Der pathologische Reflex nach Babinski war linksseitig inkonstant auslösbar. Rechtsseitig ergaben sich keine pathologischen Reflexe. Bei den Gangprüfungen war der Zehen und Hackengang erschwert, ansonsten war das Gangbild leicht- bis mittelgradig unsicher. Die Koordinationsprüfungen wurden bis auf eine paresebedingte Unsicherheit mit Vorbeizeigen ansonsten unauffällig ausgeführt. Die Sensibilitätsprüfung war aufgrund der mangelnden verbalen Kommunikationsfähigkeit kaum möglich, sichere sensible Ausfälle waren nicht erkennbar.

Neurophysiologische Befunde: (11/86)

Elektromyographisch fand sich bei dem Patienten eine verzögerte distale Latenz im N. medianus und N. ulnaris rechts und links, die Nervenleitgeschwindigkeit war im N. medianus leicht herabgesetzt, die Amplitude reduziert. Die elektromyographische Untersuchung zeigte Faszikulationen mit starker Ausprägung im M. interosseus I rechts, es fanden sich aber auch Faszikulationen im Bereich beider Beine, so im M. quadriceps rechts und im M. tibialis anterior rechts.

Labor (11/86):

Blutparameter unauffällig. Die Liquoruntersuchungen ergaben den Befund einer deutlichen Schrankenstörung.

Klinische Diagnose: (11/86): Verdacht auf ALS

Klinische Diagnose: (5/87): **ALS, bulbäre Form**

Muskelbiopsie, lichtmikroskopisch (11/86):

Neurogene Muskelfaseratrophie, vermutlich spinaler Genese.

Muskelbiopsie, Semidünnschnitt und elektronenmikroskopisch (11/86):

Ein Querschnitt durch die Muskulatur zeigt im orientierenden Semidünnschnitt vereinzelt eingestreute atrophische Muskelfasern mit angulärem Querschnitt. Keine Zeichen für entzündliche Veränderungen. Elektronenmikroskopisch zeigen die normkalibrigen Muskelfasern keine ultrastrukturellen Pathologica. Die atrophischen angulären Muskelfasern sind in ihrer Struktur normal erhalten, so daß man von einer einfachen Muskelfaseratrophie sprechen muß.

Nervenbiopsie, Semidünnschnitt und qualitative Elektronenmikroskopie (11/86):

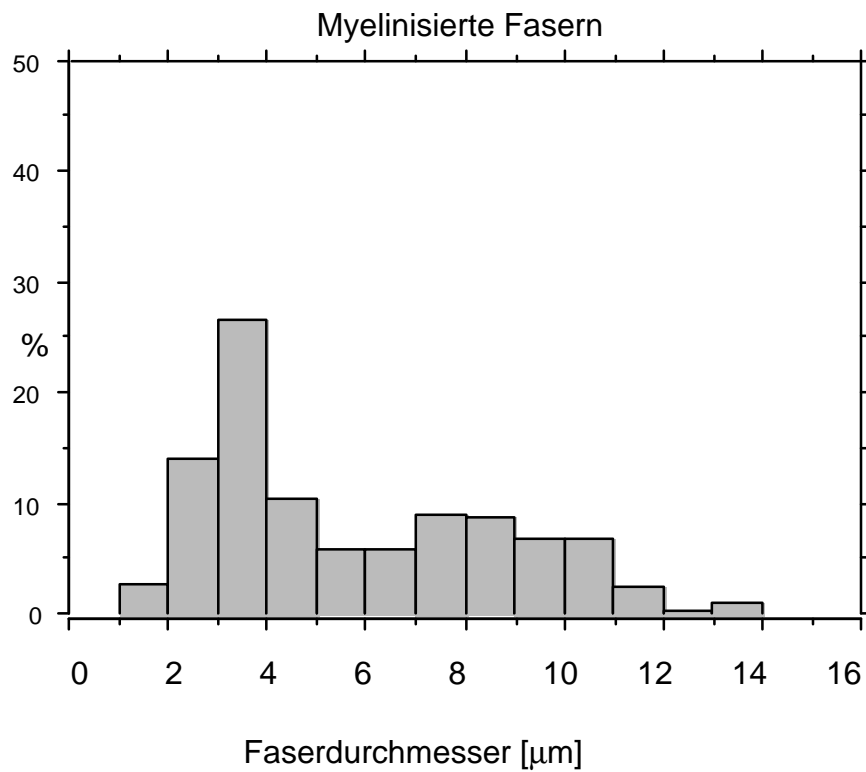
Der zur Orientierung hergestellte Semidünnschnitt des quergeschnittenen Nerven zeigt einen Ausfall von den mittelkalibrigen Nervenfasern und einiger großkalibriger Nervenfasern. Die Mehrzahl der großkalibrigen Nervenfasern ist jedoch erhalten. Einige Fasern mit zu dünnen Markscheiden als Zeichen der Remyelinisierung sind ebenfalls zu erkennen.

Die Betrachtung des Ultradünnschnitts im Elektronenmikroskop bestätigt den deutlichen Ausfall markhaltiger Nervenfasern, wobei großkalibrige markhaltige Nervenfasern noch erhalten sind. Die marklosen Nervenfasern zeigen keine Strukturauffälligkeiten. Bei den markhaltigen Nervenfasern sieht man vereinzelt vesikulären Zerfall von Markscheiden und verdichtete Neurofilamente als Zeichen der Axondegeneration. Ebenso finden sich vereinzelt Myelophagen. Weiterhin zeigen sich einige Büngner'sche Bänder als Zeichen der Reaktion auf axonale Degeneration.

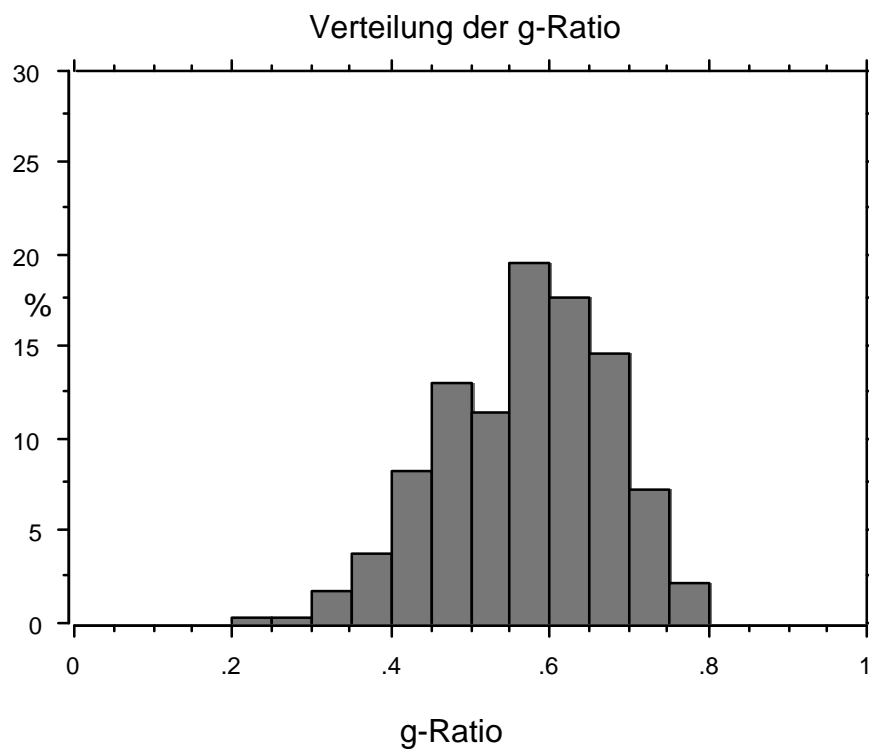


Die elektronenmikroskopische Aufnahme zeigt Schwannzellfortsätze taschenförmig aneinanderliegend (Büngner'sche Bänder). (Vergrößerung 25000x)

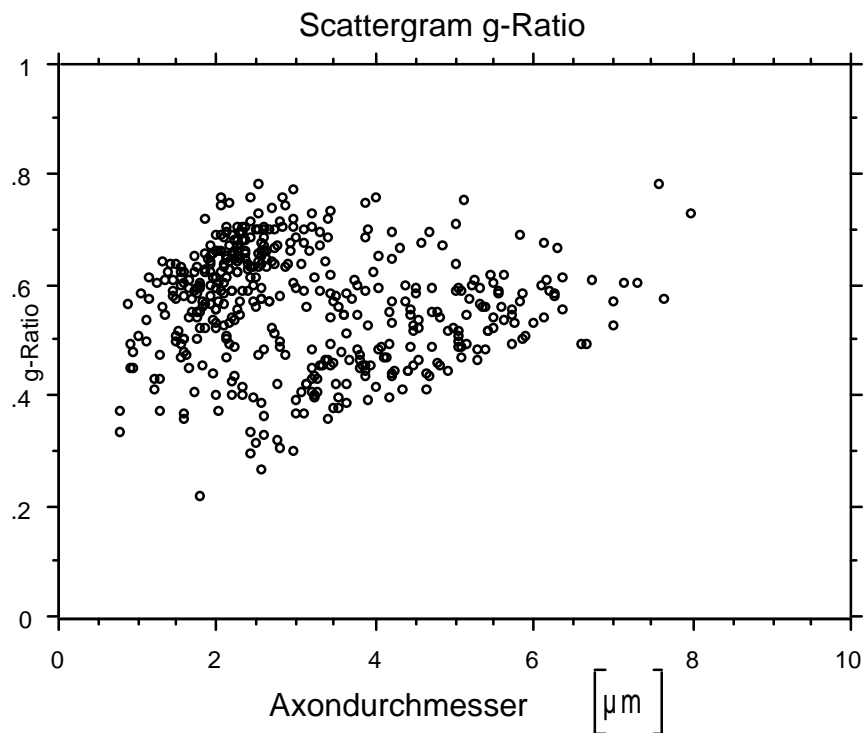
Anzahl myelinisierter Nervenfasern: 7024 pro mm²



Normales bimodales Verteilungsmuster. Die Lage der Gipfel ist regelrecht, es ergeben sich keine Hinweise auf eine Linksverschiebung. Der Mittelwert für alle Fasern ist 5,676μm, der für die Fasern <6μm 3,565μm, für die Fasern >6μm 8,766μm. Es ergeben sich keine statistischen Differenzen zu den Normalfällen.

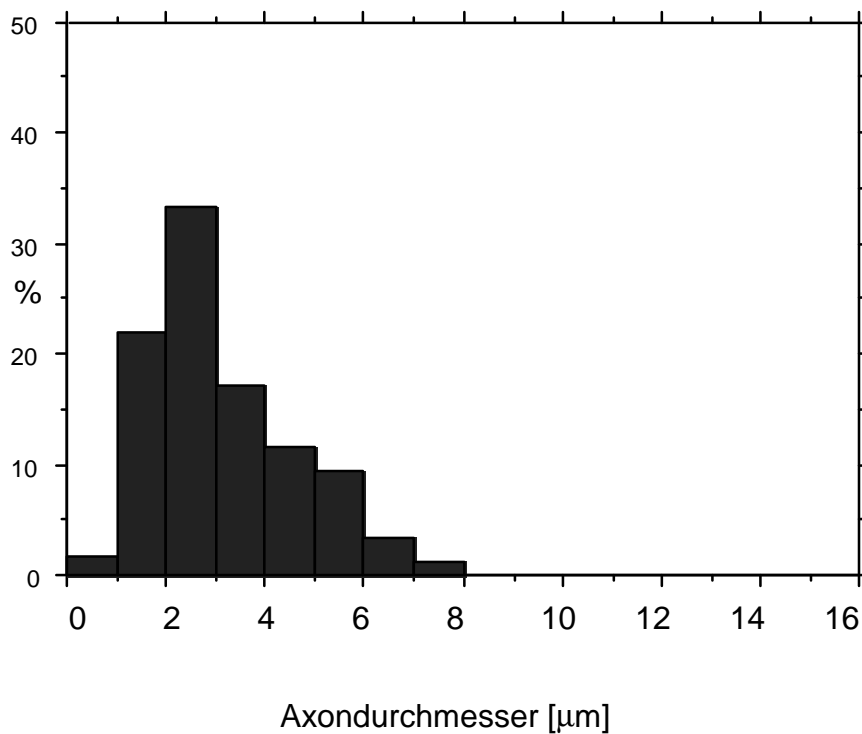


Unauffällige Verteilung der g-Ratios aller Fasern.



Relativ unauffälliges Scatterdiagramm, jedoch mit der Tendenz zu größeren g-Ratien bei den kleineren Fasern.

Axonverteilung der myelinisierten Fasern



Unauffällige Verteilung der Axondurchmesser. Mittelwert 3,105μm.

Abschließende Beurteilung der qualitativen und quantitativen Untersuchung: Normalbefund

Fall Nr.5 (E-Nr.146/92)

Anamnese (2/92): (Alter 69 Jahre)

Der Patient berichtete, daß er seit 3 Monaten eine progrediente Schwäche im rechten Bein verspüre, die sich innerhalb eines Monats auch auf das linke Bein und die oberen Extremitäten ausbreitete. Vor zwei Monaten bemerkte er zusätzlich Muskelzuckungen in allen vier Extremitäten, die am linken Arm und rechten Bein stärker als in den übrigen Muskelanteilen ausgeprägt waren. Schluck- und Sprachstörungen bestanden zu keinem Zeitpunkt. Zur weiteren Vorgeschichte ist erwähnenswert, daß bis 1991 ein Lipidsenker wegen einer Hypercholesterinämie eingenommen wurde.

Körperlicher Untersuchungsbefund:

Wach und in alle Qualitäten orientiert. Hirnnervenstatus regelrecht. Atrophie der Mm. interossei und deltoidei, weiterhin Faszikulationen in allen Extremitäten proximal betont. Bei Prüfung der Motorik imponierte insbesondere eine Schwäche des Faustschlusses und der Fingerspreizung, der Adduktion und Opposition des Daumens, der Schulterab- und adduktion, sowie der Hüft- und Kniebeugung bds. Das Aufrichten aus der Hockstellung war nur erschwert möglich, das Besteigen eines Stuhls war nicht möglich. Nach längerer Gehstrecke fiel zudem eine erhebliche Schwäche der Fuß- und Zehenheber auf. Die MER konnten seitengleich sehr lebhaft ausgelöst werden, das Zeichen nach Babinski war rechts positiv. Sensible Störungen waren nicht zu erheben. Die Zeige- und Koordinationsversuche wurden regelrecht ausgeführt.

Neurophysiologische Befunde:

Deutliche Hinweise auf proximale Läsionen im Sinne eines Vorderhornprozesses in allen untersuchten Muskeln. Neurographisch bestanden keine Auffälligkeiten.

Labor:

Außer einer leichten Erhöhung des Cholesterins im Blut und einer leichten Liquoreiweißerhöhung unauffällige Werte.

Klinische Diagnose: ALS

Muskelbiopsie:

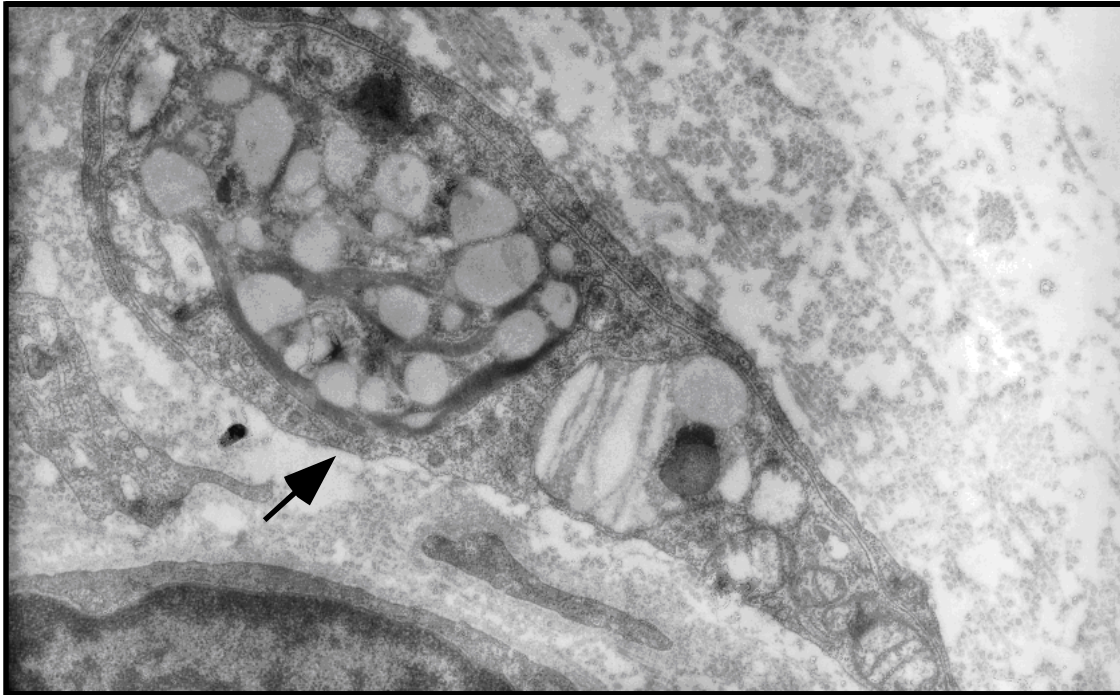
Neurogene Muskelatrophie mit Begleitmyopathie, vom Verteilungstyp nicht typisch für eine ALS.

Nervenbiopsie, lichtmikroskopisch:

Die vorliegenden Präparate zeigen schon in der HE-Färbung eine ausgesprochene Bindegewebsvermehrung, was sich in der EvG- Färbung bestätigt. Der Anteil der markhaltigen Fasern ist reduziert. Insbesondere fehlen dicke markhaltige Fasern. Gelegentlich sieht man ballonartige Auftreibungen an den Nervenfasern. Diagnose: Neuropathische Schädigung des N. suralis.

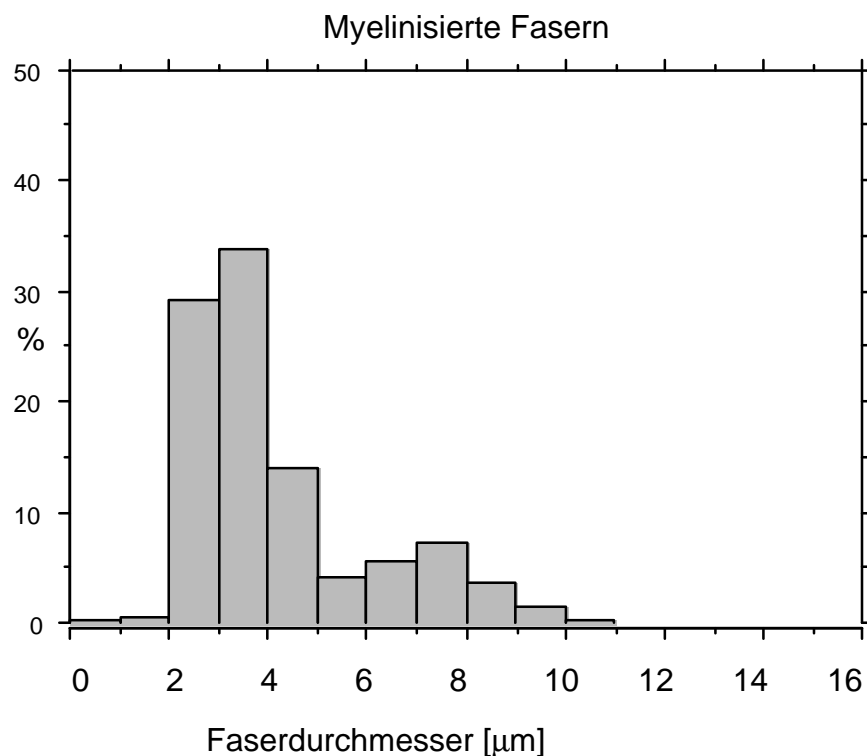
Nervenbiopsie, Semidünnschnitt und qualitative Elektronenmikroskopie:

Im Semidünnschnitt zeigen sich myelinisierte Nervenfasern aller Kalibergrößen, aber die größeren Fasern sind nicht gleichmäßig verteilt, sondern an manchen Stellen konzentriert. Allerdings gibt es keine Bereiche ohne myelinisierte Fasern. Elektronenmikroskopisch zeigen sich einige wenige Markfasern mit zu dünnen Markscheiden. Weiterhin findet sich eine myelinhaltige Schwann'sche Zelle als Abräumzelle.

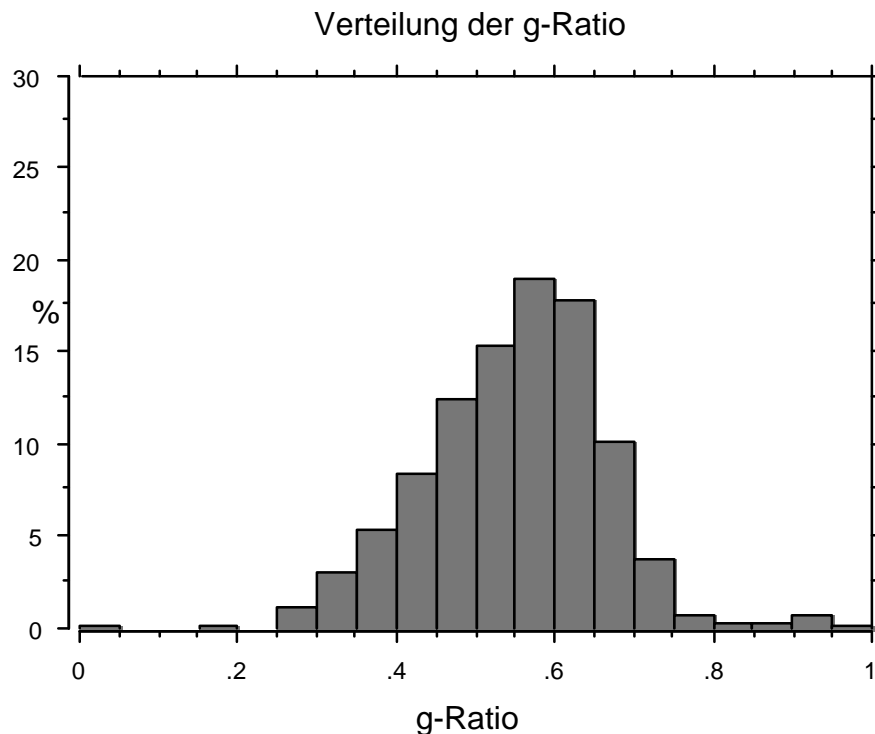


In der elektronenmikroskopischen Aufnahme mit Pfeil gekennzeichnet ein Myelophage der Myelin abbaut. (Vergrößerung 11000x)

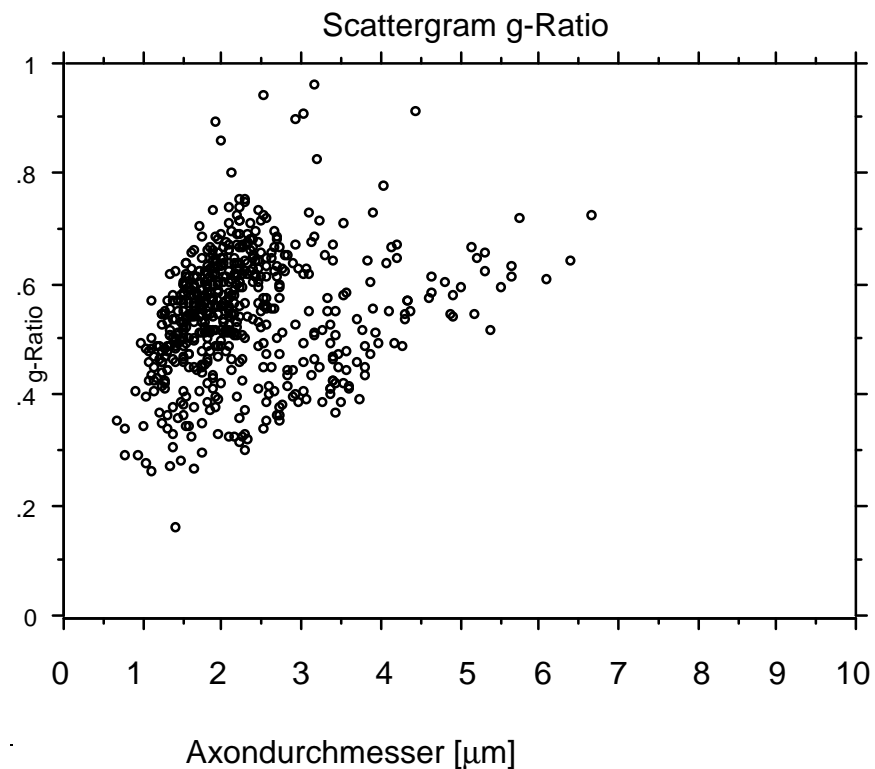
Anzahl myelinisierter Nervenfasern: 10961 pro mm²



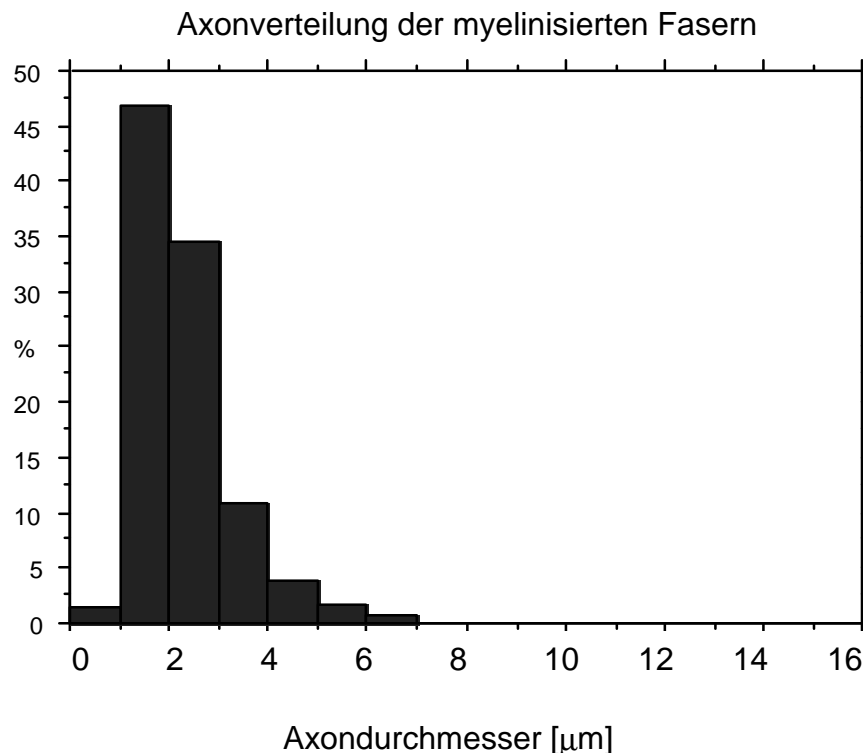
Linksverschiebung des bimodalen Histogramms. Auffällig auch, daß es über $10\mu\text{m}$ nur noch wenige Fasern gibt. Der Mittelwert für alle Fasern ist $4,160\mu\text{m}$, der für die Fasern $<6\mu\text{m}$ $3,427$, der für die Fasern $>6\mu\text{m}$ $7,505$. Es ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu den Normalfällen.



Weitgehend normale Verteilung der g-Ratios aller Fasern. Mittelwert 0,556.



Weitgehend unauffälliges Scatterdiagramm mit Bezug auf die g-Werte, jedoch mit hoher Streuung. Linksverschiebung beider Fasertypen. Die großen Fasern fehlen.



Es zeigt sich eine Linksverschiebung in der Axonverteilung, der Mittelwert ist $2,707\mu\text{m}$, damit ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu den Normalfällen.

Abschließende Beurteilung der qualitativen und quantitativen Untersuchung: Verlust von großen und kleinen myelinisierten Fasern. Eindeutig pathologischer Befund. Es finden sich jedoch qualitativ kaum Hinweise auf Regeneration.

Fall Nr.6 (E-Nr. 846/88)

Anamnese (11/87): (Alter 46 Jahre)

Erstmals im Sommer 1987 klagte der Patient über Sensibilitätsstörungen beider Beine. Diese verschwanden zuerst völlig, und im Herbst 1987 entwickelte sich dann eine rechtsbetonte Paraparese der Beine. Während eines stationären Aufenthaltes wurde im Herbst 1987 eine rechtsseitig betonte, axonale Polyneuropathie diagnostiziert, ein ursächlicher Faktor wurde nicht gefunden. Im weiteren Verlauf hat sich die motorische Kraft weiter verschlechtert.

Körperlicher Untersuchungsbefund (8/88):

Hirnnerven unauffällig. Leichte Verschmächtigung der M. deltoidei beidseits. Im Bereich der unteren Extremitäten fand sich eine schlaffe Paraparese mit Kraftgrad I bis II rechts, II bis III links. Muskeleigenreflexe an den oberen Extremitäten seitengleich lebhaft auslösbar. An den

unteren Extremitäten MER linksbetont auslösbar. Als Zeichen einer beginnenden Enthemmung findet sich ein positiver Palmo-Mentalreflex, auch der Schnauzreflex ist positiv. Keine Sensibilitätsstörungen. Geringes Faszikulieren der Extremitätenmuskulatur.

Neurophysiologische Befunde:

Herabgesetzte motorische Nervenleitgeschwindigkeiten rechts mehr als links im Bereich des N. tibialis. Weiterhin waren bei orthodromer und antidromer Reizung des N. suralis beidseits keine sensiblen Antwortpotentiale zu erhalten. Elektromyographisch fand sich im Bereich des M. quadrizeps femoris rechts pathologische Spontanaktivität in Form von Fibrillationen und positiven scharfen Wellen. Hier kamen bei maximaler Willkürinnervation nur Einzeloszillationen zur Darstellung. Im Bereich des M. sternocleidomastoideus, im Bereich des M. interosseus I rechts und des M. deltoideus rechts waren die Muskelaktionspotentiale mit Amplituden bis zu 12 mV auffällig, Hinweise auf pathologische Spontanaktivitäten fanden sich nicht, bei maximaler Willkürinnervation fand sich ein gelichtetes Muster. Tibialis und Medianus-SEP normal.

Labor:

Bis auf eine anfänglich erhöhte CK von 194 U/l unauffällig.

Klinische Diagnose (12/87)

rechtsseitig betonte, axonale Polyneuropathie der Beine

Klinische Diagnose (5/88)

Spinale Form der **ALS**

Muskelbiopsie:

Diagnose: Neurogene Muskelatrophie. Beurteilung: Das morphologische Grundmuster des pathologischen Prozesses ist mit dem klinischen Bild einer ALS kompatibel.

Nervenbiopsie, lichtmikroskopisch:

Das längs und quer eingebettete Material zeigt in der Markscheidenfärbung keinen Ausfall von markhaltigen Nervenfasern. In der Bindegewebsfärbung zeigt sich keine endoneurale Fibrose. Die Gefäße, auch perineural gelegene, sind unauffällig.

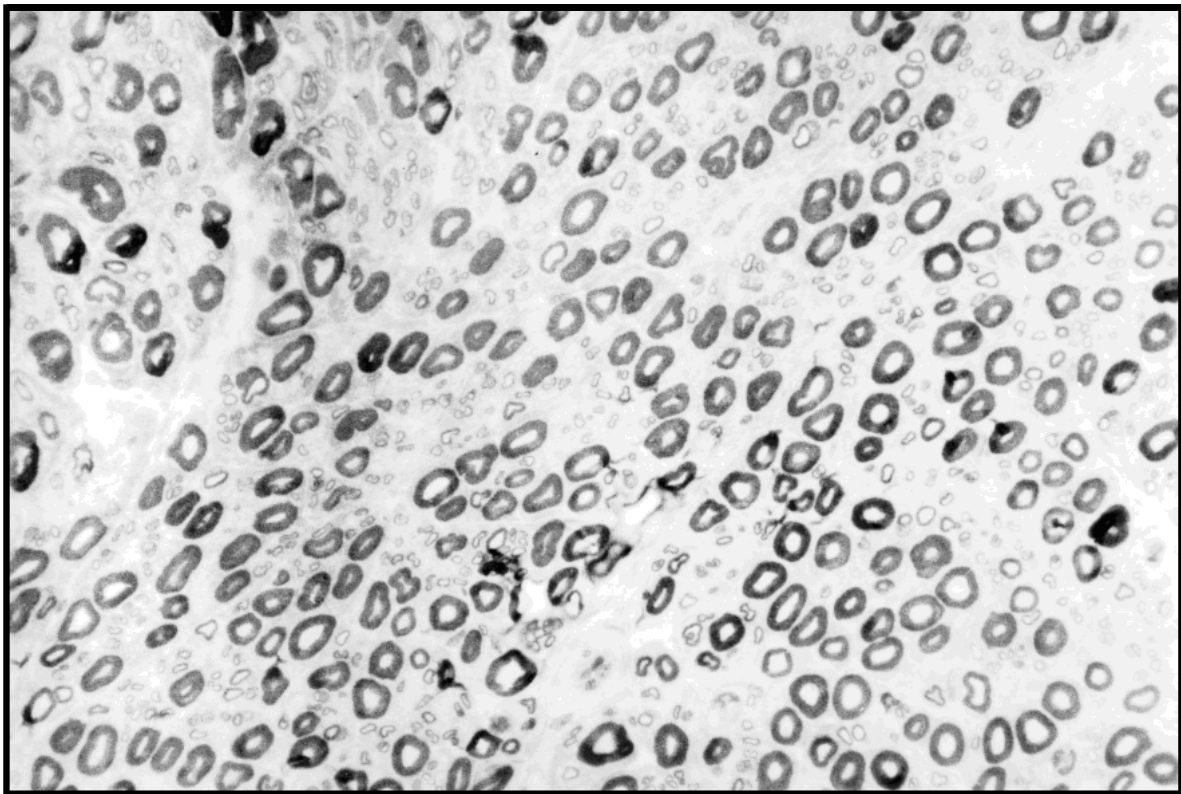
Die zur Orientierung hergestellten Semidünnschnitte zeigen keinen Ausfall markhaltiger Nervenfasern. Es kommen ganz vereinzelt Nervenfasern mit zu dünnen Markscheiden als Zeichen unvollständiger Remyelinisierung vor. Selten trifft man auf in Gruppen gelagerte, kleinkalibrige markhaltige Nervenfasern in Form von Nervenfaservergeneraten. Keine endoneurale Fibrose.

Nervenbiopsie, Semidünnschnitt, qualitative Elektronenmikroskopie:

Ultrastrukturell bestätigt sich der normale Bestand an den markhaltigen Nervenfasern. Unter den marklosen Nervenfasern findet sich ein Axon, das auffallend organellenreich ist, mit zahlreichen Mitochondrien und multivesiculären membranumgrenzten Körpern als Lysosomenäquivalenten. Der Organellenreichtum dieses Axons ist nur als reaktiv zu deuten und hat keine pathologische Bedeutung. Die Schwann'schen Zellen der markhaltigen Nervenfasern enthalten auffallend viele π -Granula. An einigen Stellen trifft man auf

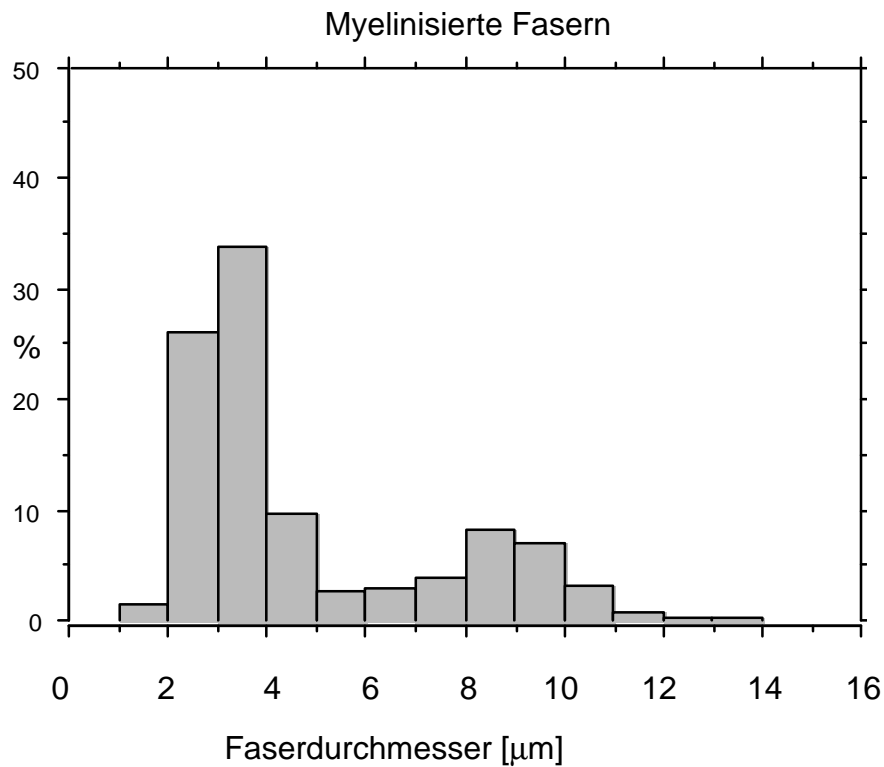
Schwann'sche Zellen, deren Axone offenbar zugrunde gegangen sind und die vesikulär und lammellär zerfallene Markscheiden enthalten. Einzelne Schwann'sche Zellen und Remak'sche Zellen zeigen sehr organellenreiches Zytoplasma mit Mitochondrien, Golgiapparaten und Lyosomen. Die endoneuralen Gefäße fallen alle durch Vervielfältigung der Basalmembran auf. In der Nähe eines endoneuralen Gefäßes erkennt man einen Makrophagen, der π -Granula und Lipofuscin gespeichert hat. Weiterhin sind einige Fasern zu dünn myelinisiert und es finden sich mehrere zu dünn bemarkte kleinere Fasern zusammenliegend (Regenerate). Auch zeigt sich ein Axon mit Hypermyelinisation.

Diagnose: Nervenbiopsie lichtmikroskopisch unauffällig. Ultrastrukturell Zeichen geringfügiger pathologischer Auffälligkeiten an Axonen und Markscheiden einzelner Nevenfasern, Regeneration und Remyelinisierung.

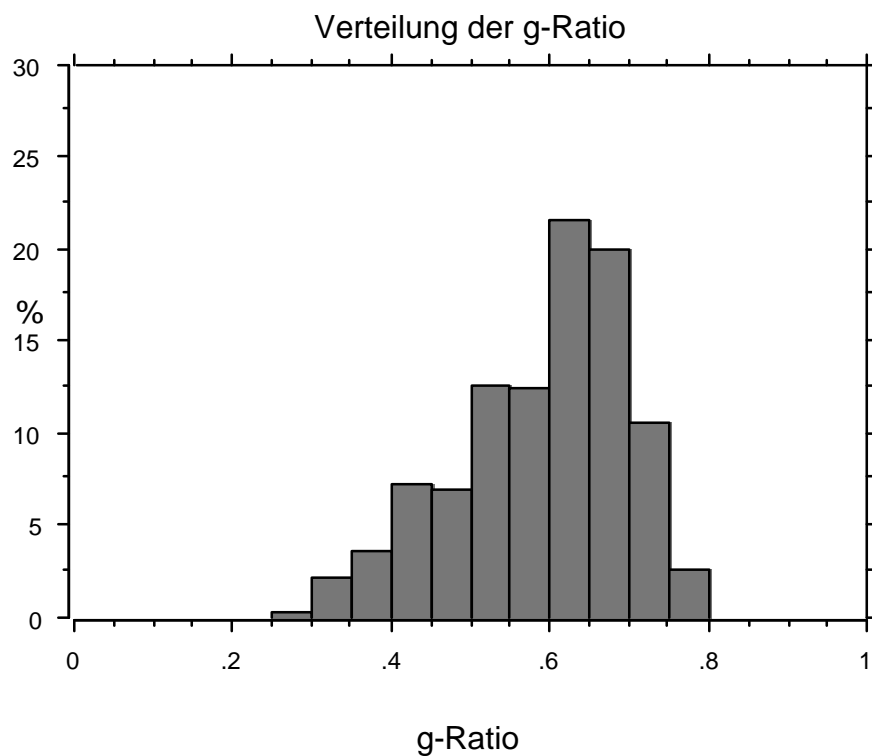


*Der Semidünnschnitt zeigt einen regelrechten Anteil an großkalibrigen Fasern.
(Vergrößerung 40x)*

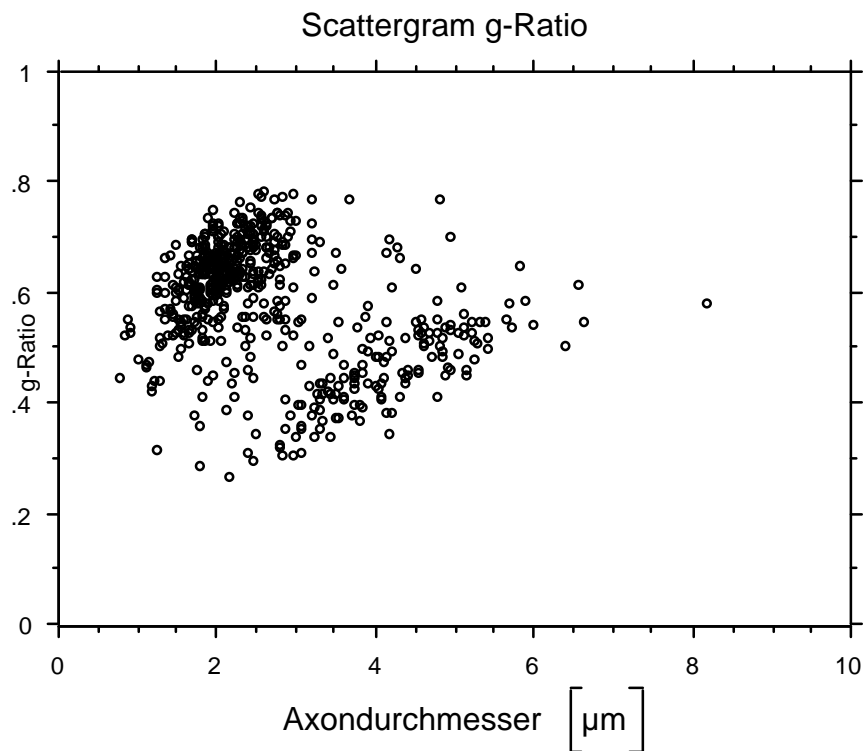
Anzahl myelinisierter Nervenfasern: 8497 Fasern pro mm²



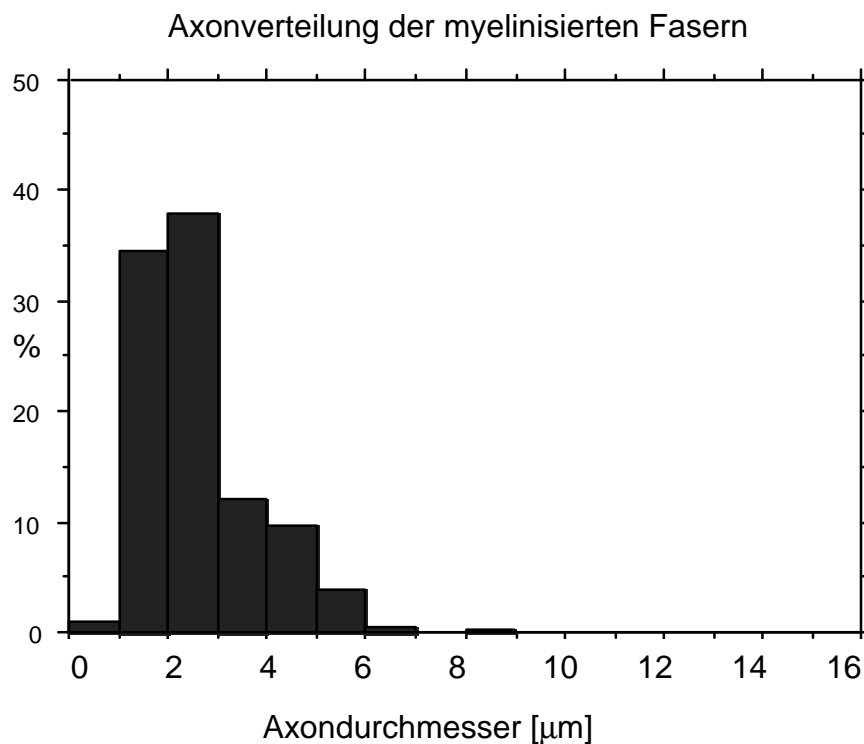
Bimodales Verteilungsmuster mit regelrechter Lage der Gipfel. Der Anteil der kleinen Fasern ist jedoch relativ erhöht. Der Mittelwert aller Fasern liegt bei $4,75\mu\text{m}$, der Fasern $< 6\mu\text{m}$ bei $3,313\mu\text{m}$, der Fasern $> 6\mu\text{m}$ bei $8,794\mu\text{m}$. Es ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu den Normalfällen durch geringere Durchmesser v.a. der kleineren Fasern. Die Durchmesser der großen Fasern unterscheiden sich nicht von den Normalfällen.



Die g-Ratio aller Fasern sind nach rechts verschoben, d.h. die Fasern haben dünnere Myelinscheiden. Der Mittelwert ist 0,586, es ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu den Normalfällen und auch zu den meisten anderen Fällen.



Im Scatterdiagramm ist die Punktwolke der kleinen Fasern von der Erhöhung der g-Ratio betroffen. Bei den großen Fasern finden sich sogar einige mit eher niedrigen g-Werten. Damit ergibt sich eine Bevorzugung eines Fasertyps hinsichtlich der zu dünnen Myelinisierung.



Leichte Linksverschiebung im Axonverteilungshistogramm. Der Mittelwert ist 2,616µm. Es ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu den Normalfällen.

Abschließende Beurteilung der qualitativen und quantitativen Untersuchung: Der erste Gipfel des Faserhistogramms ist nach links verschoben. Die Linksverschiebung des Axonverteilungsdiagramms bei insgesamt zu dünnen Fasern kann durch Regenerate zustande kommen, darüber hinaus spricht das Vorkommen von zu dünn myelinisierten Fasern für remyelinisierte Fasern. Beide Phänomene sind nur qualitativ nachweisbar gewesen. Weiterhin ist eine axonale Atrophie denkbar; es handelt sich in jedem Fall um eine primäre neuronale/axonale Schädigung.

Fall Nr. 7 (E-Nr.643/92)

Anamnese (6/92): (Alter 32 Jahre)

Dem Patienten fiel seit 10/91 eine zunehmende Schwäche des rechten Armes auf; im Verlauf bemerkte er Faszikulationen im Bereich der oberen Extremitäten inklusive des Schultergürtelbereich. In einem anderen Krankenhaus wurde eine rechtsseitige armbetonte proximale motorische Neuropathie diagnostiziert und der Verdacht auf eine beginnende ALS geäußert. Inzwischen bemerkte er auch eine Schwäche des linken Arms, im Gegensatz zu den Voruntersuchungen finden sich jetzt auch rechtsseitig pathologische Reflexe. Prästationär fand sich im Rahmen der bildgebenden Diagnostik unter anderem eine unauffällige CT der HWS einschließlich des occipito-zervikalen Übergangs und eine unauffällige kraniale und cervico-spinale Kernspintomographie. Eigenanamnestisch ist eine im August 91 durchgeführte Tetanusimpfung mit einer ausgedehnten Lokalreaktion im Bereich der rechten Flanke erwähnenswert. Die Familienanamnese ist leer.

Anamnese (8/92):

Seit Entlassung progrediente Kraftminderung der Hände linksbetont, sowie zunehmende Erschwerung des Laufens.

Anamnese (10/92):

Weiter fortschreitende Schwäche v. a. der Hände und Füße.

Körperlicher Untersuchungsbefund (6/92):

Bei Aufnahme war der Patient wach und orientiert. Der Hirnnervenbereich war unauffällig. Motorisch fand sich eine leichte spastische Tonuserhöhung rechts mit einer distal betonten Parese des rechten Arms KG 4 und einer diskreten distal betonten Schwäche des linken Arms. Die Muskeleigenreflexe waren lebhaft, an den Armen linksbetont, der PSR rechtsbetont. Rechts war das Babinski'sche Zeichen positiv. Das Zeichen nach Trömmner war bds. auslösbar. In den Koordinationsprüfungen bestand eine rechtsbetonte Dysdiadochokinese. Die Sensibilität war ungestört, das Gangbild diskret spastisch. Es fallen generalisierte Muskelfaszikulationen und Atrophien, vor allem der kleinen Handmuskeln, aber auch am Oberarm und im Schultergürtelbereich auf.

Körperlicher Untersuchungsbefund (8/92):

Horizontaler Blickrichtungsnystagmus links mehr als rechts. Rechtsseitig Parese der Extremitäten KG 3, Handmuskeln KG 2-3, Supination der Hand nicht möglich, Abduktion nur bis 40 ° möglich, linksseitig distal betonte Parese KG 4 proximal, KG 3 distal. Atrophien der Handmuskeln beidseits und Faszikulieren. Gangbild paraspastisch. Reflexe lebhaft an den Beinen rechtsbetont, Babinski beidseits positiv, beidseits Fußkloni, Trömner und Knips-Reflex beidseits lebhaft auslösbar. Sensibilität ungestört.

Körperlicher Untersuchungsbefund (10/92):

Reflexe sehr lebhaft ohne klare Seitenbetonung. Babinski positiv. Ataxie und Parese rechtsbetont. Spastisch ataktisches Gangbild. Muskelfaszikulationen. Hirnnerven nicht wesentlich betroffen.

Neurophysiologischen Befunde (6/92):

Sensible NLG unauffällig, im EMG pathologische Spontanaktivität in Form von Faszikulationen, positiv scharfen Wellen und Fibrillationen. Bei hoher Potentialamplitude (ca. 7-8 mV) keine Riesenpotentiale nachweisbar.

Labor (6/92):

Gesamtbilirubin mit 1,9 mg/dl grenzwertig erhöht. In der Hepatitisserologie das Anti-Hbs positiv. Ansonsten unauffällige Blutparameter. Im Liquor Gesamteiweiß grenzwertig erhöht. In der isoelektrischen Focussierung eine Bande im hochalkalischen Bereich. Ansonsten unauffällig.

Klinische Diagnose (6/92): ALS, bei auffällig früher Manifestation

Muskelbiopsie (6/92):

Neurogene Muskelatrophie. Es zeigt sich das charakteristische Bild atrophischer Fasern in sogenannten Netzen, die zwischen hypertrophischen Fasern ausgebreitet sind. Eigentümlich und bemerkenswert ist, daß es sich fast überwiegend um Typ I-Fasern handelt, die von der Faseratrophie betroffen sind. Weitere Besonderheit ist der Verlust oxidativer Enzyme in einem umschriebenen zentralen Bezirk, der stellenweise einen stärker reagierenden Saum hat und in diesen Fasern nicht mit dem Bild von target-fibres (Zielscheibenfasern) vereinbar ist. Das Grundmuster der Veränderungen ist mit einer ALS kompatibel.

Nervenbiopsie, lichtmikroskopisch (6/92):

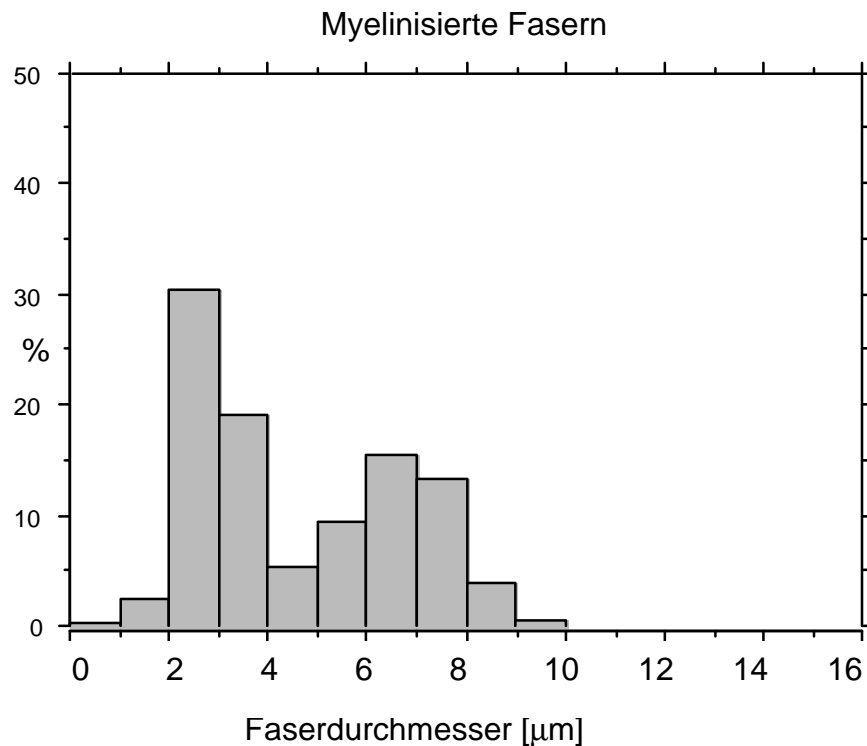
Man erkennt in den längs und quergeschnittenen Faszikeln eine ausreichende Zahl bemerkter Nervenfasern. Eine Endoneuralfibrose ist nicht vorhanden. Insgesamt hat man auch den Eindruck, daß die dicken Fasern gegenüber den dünnen myelinisierten in der Minderheit sind.

Nervenbiopsie, Semidünnschnitt und qualitative Elektronenmikroskopie:

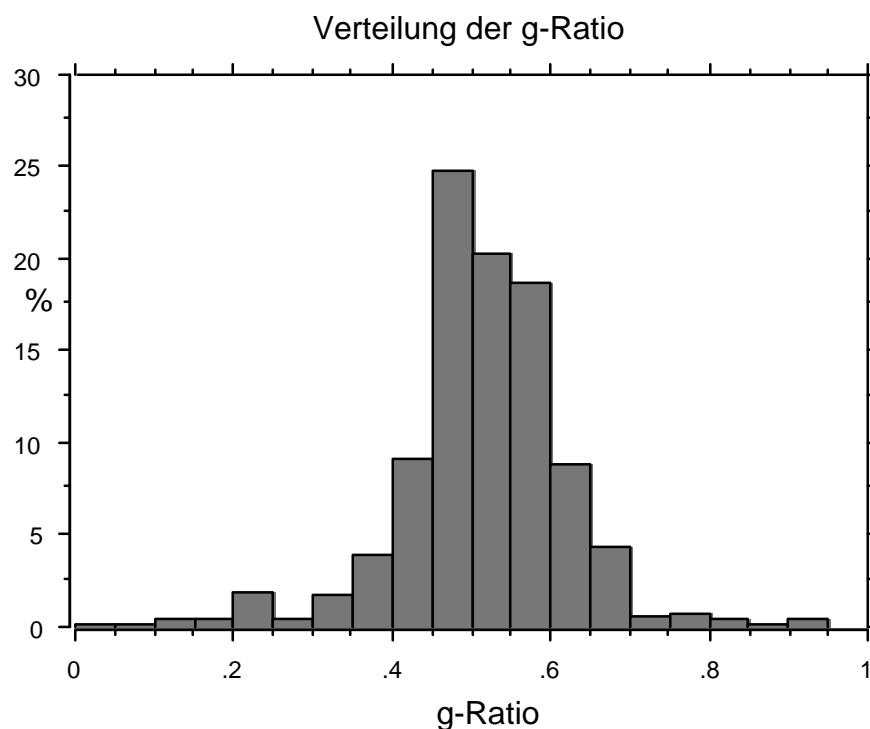
In der lichtmikroskopischen Voruntersuchung zeigt sich ein mäßiger disseminierter Ausfall von myelinisierten Fasern. An einer Stelle findet sich ein Regenerat, ebenso findet sich eine Faser mit einer zu dünnen Myelinscheide als Zeichen der Remyelinisierung. Elektronenmikroskopisch bestätigt sich der am Semidünnschnitt erhobene Befund, es zeigen sich sehr vereinzelt mehrere zu dünn bemerkte Fasern in kleinen Gruppen zusammenliegend

(Regenerate). Weiterhin einzeln liegende Fasern mit zu dünnen Myelinscheiden als Zeichen der Remyelinisierung.

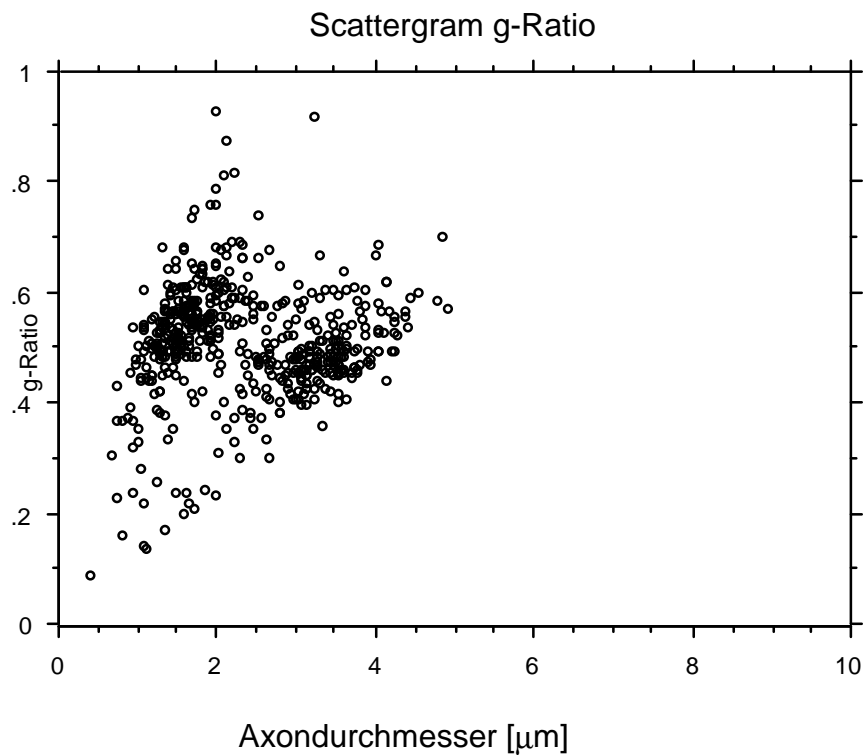
Anzahl myelinisierter Fasern: 8461 Fasern pro mm²



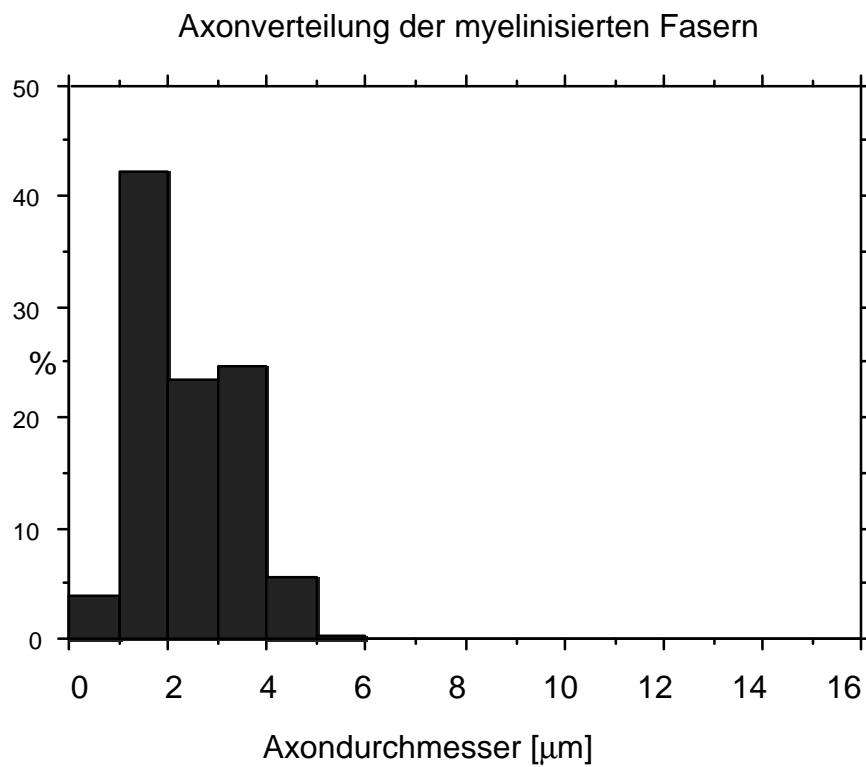
Bimodales Verteilungsmuster mit linksverschobenem Gipfeln und Verlust der größten Fasern >10µm. Der Mittelwert aller Fasern ist 4,59µm, der Fasern < 6µm 3,337µm, der Fasern > 6µm 7,116µm. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu den Normalfällen.



Unauffällige Verteilung der g-Ratio aller Fälle, der Mittelwert ist 0,539.



Es zeigt sich eine Linksverschiebung im Scatterdiagramm. Beide Fasertypen sind deutlich voneinander getrennt, und die Verteilung der g-Ratio ist im Normalbereich, jedoch mit einiger Streuung.



Linksverschiebung im Axonverteilungsdiagramm. Der Mittelwert ist 2,354µm. Es besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zu den Normalfällen.

Abschließende Beurteilung der qualitativen und quantitativen Untersuchung: Verlust von großen und kleinen Fasern. Die Linksverschiebung im Axonverteilungsdiagramm ohne Änderung der Verteilungen der g-Ratios könnte für das Vorkommen von Regeneraten und axonaler Atrophie sprechen, dies ist jedoch nur eine spekulative Schlußfolgerung. Möglicherweise ist der Vergleich der g-Ratio's gegenüber den Normalfällen nicht so sensitiv, wie der Vergleich der bimodalen Faserhistogramme, d.h. die Anzahl der Regenerate reichte nicht aus, um eine statistisch signifikante Verschiebung der g-Ratio der beiden Kollektive zu dokumentieren. Angesichts des Alters des Patienten (32 Jahre) ein sehr ausgeprägter pathologischer Befund.

Fall Nr. 8 (E-Nr.838-92)

Anamnese (7/92): (Alter 54 Jahre)

Nach einem Verkehrsunfall 1962 linker Arm amputiert und das linke Knie versteift. Seit Januar 92 besteht bei dem Patienten eine zunehmende Schwäche der Muskulatur, beginnend im rechten Bein. Seit einigen Wochen nun könne der Patient nur noch mit fremder Hilfe stehen und gehen. Auch fehle ihm die Kraft in der Hand und er habe Schwierigkeiten beim Sprechen.

(Bem.: In dem Entlassungsbrief nach stationärem Aufenthalt sind keine Risikofaktoren für eine Polyneuropathie vermerkt. In einer vor Aufnahme dokumentierten Vorstellung in der Poliklinik, gibt der Patient an, früher bis zu einer Flasche Apfelwein täglich konsumiert zu haben)

Körperlicher Untersuchungsbefund:

Voll orientierter Patient. Bei der Untersuchung der Hirnnerven war eine Schwäche der Kaumuskulatur, eine leise und weinerliche Sprache sowie Faszikulationen an der Zunge festzustellen. Die grobe Kraft war vor allem an den distalen Extremitäten vermindert, es bestand eine generalisierte Atrophie der Muskulatur und es waren vereinzelt Faszikulationen am Oberarm und am Oberschenkel festzustellen. Der Muskeltonus war regelrecht. Die Muskeleigenreflexe waren mit Ausnahme der ASR lebhaft. Pathologische Reflexe waren nicht auslösbar. Die Koordination war sicher. Der Patient konnte nicht ohne fremde Hilfe gehen. Es bestand eine Hypalgesie, eine Thermhypoästhesie sowie eine Pallhypoästhesie an beiden Beinen. Psychopathologisch fiel eine gedrückte Stimmung sowie eine psychomotorische Verlangsamung auf. Die internistische Untersuchung war bis auf eine verminderte Inspirationstiefe unauffällig.

Neurophysiologische Befunde:

Die Elektromyographie und Neurographie erbrachten Hinweise für eine rein motorische proximale neurogene Schädigung.

Blut-und Liquorbefunde:

GPT von 45 U/l und BSG von 25/54 mm n.W., Kreatinkinase 102 U/l. Keine ausreichende Polio-Immunität bei Typ-3. Liquor unauffällig.

Klinische Diagnose:

Amyotrophe Lateralsklerose, Bulbärparalyse, beinbetonte Polyneuropathie (ohne bekannte Risikofaktoren)

Muskelbiopsie:

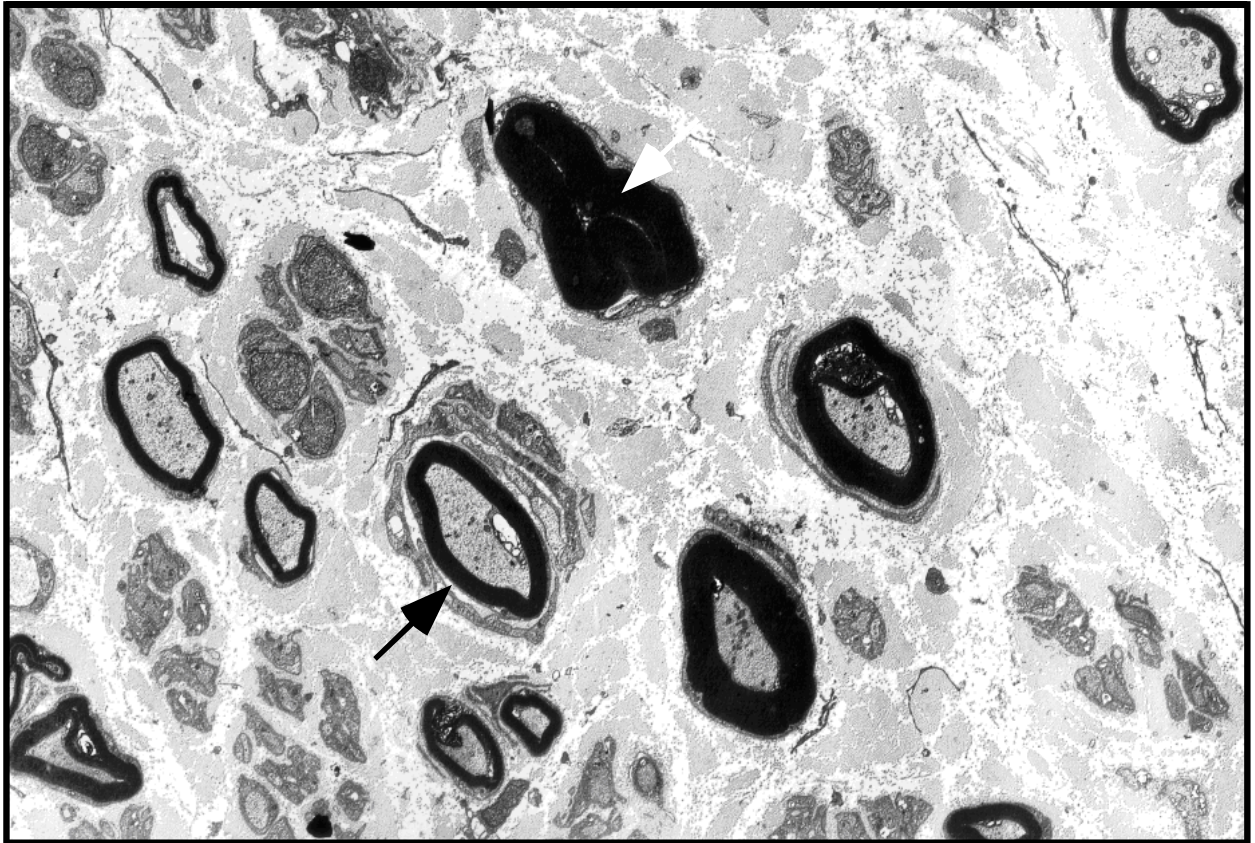
Neurogene Muskelatrophie nach dem Muster einer amyotrophen Lateralsklerose mit Begleitmyopathie.

Nervenbiopsie, lichtmikroskopisch:

Ausreichende numerische Dichte, bzw. Anzahl markhaltiger Nerven im peripheren Nerven ohne Hinweise auf floride Demyelinisierungsvorgänge. In den Bindegewebsfärbungen wird eine leichte Vermehrung des endoneuralen Bindegewebes deutlich. Weder am Nerven selbst noch im begleitenden, gefäßführenden Binde- und Fettgewebe bestehen entzündliche Veränderungen.

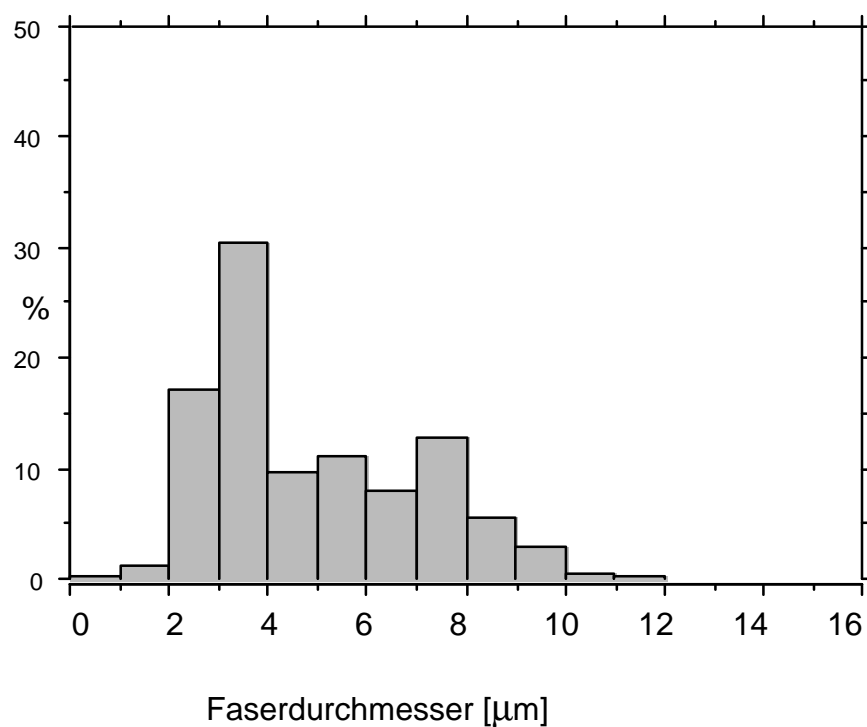
Nervenbiopsie, Semidünnschnitt und qualitative Elektronenmikroskopie:

In der lichtmikroskopischen Voruntersuchung finden sich Nervenfaszikel mit mäßigem disseminierten Ausfall myelinisierter Fasern. Weiterhin zeigen sich mehrere entmarkte und unvollständig remyelinisierte Fasern sowie Regenerate. Diagnose: mäßig geschädigter Nerv. Elektronenmikroskopisch bestätigt sich der Ausfall von myelinisierten Fasern, weiterhin finden sich viele zu dünn bemarkte Fasern, zum Teil in Gruppen zusammenliegend (Regenerate). Um ein zu dünn bemarktes Axon finden sich eine angedeutete Zwiebschalenbildung und an anderen Stellen Schwann'sche Zellen in zirkulärer Anordnung, in diese Formationen sind jeweils bemarkte Axone am Rande plaziert. Es zeigen sich auch Schwann'sche Zellen, die nur Kollagen umschließen. Insgesamt findet sich das Kollagen vermehrt als Zeichen einer endoneuralen Fibrose. Darüberhinaus finden sich zwei Myelophagen.

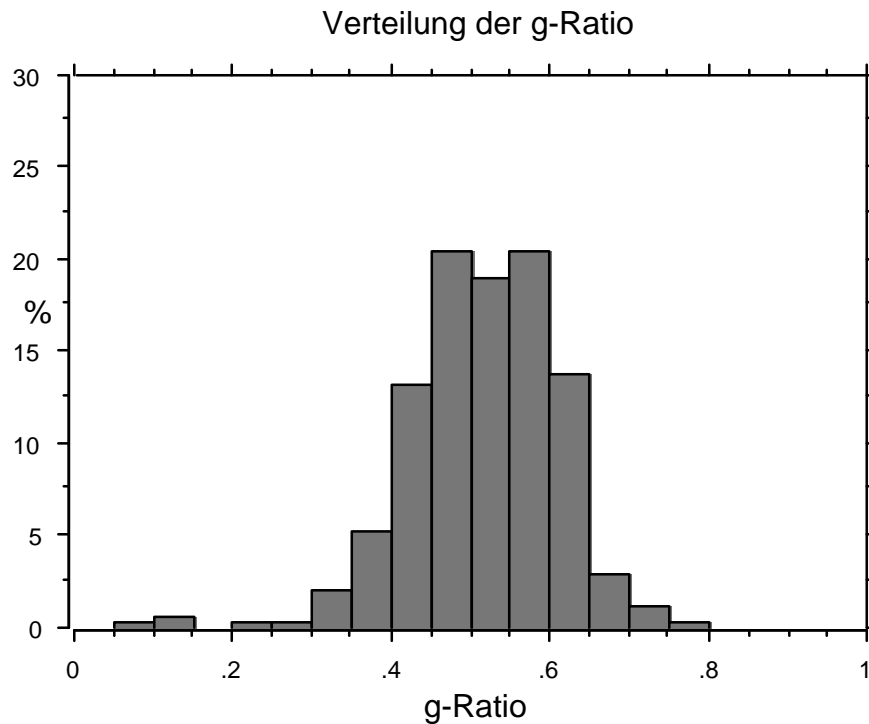


Das elektronenmikroskopische Bild zeigt mit weißem Pfeil gekennzeichnet eine sehr dicke Markscheide in einem geschrumpften Axon als Zeichen der axonalen Atrophie, daneben mit schwarzem Pfeil gekennzeichnet ein zu dünn bemarktes Axon mit umgebenden Schwannzellfortsätzen als Zeichen für Regeneration. (Vergrößerung 1500x)

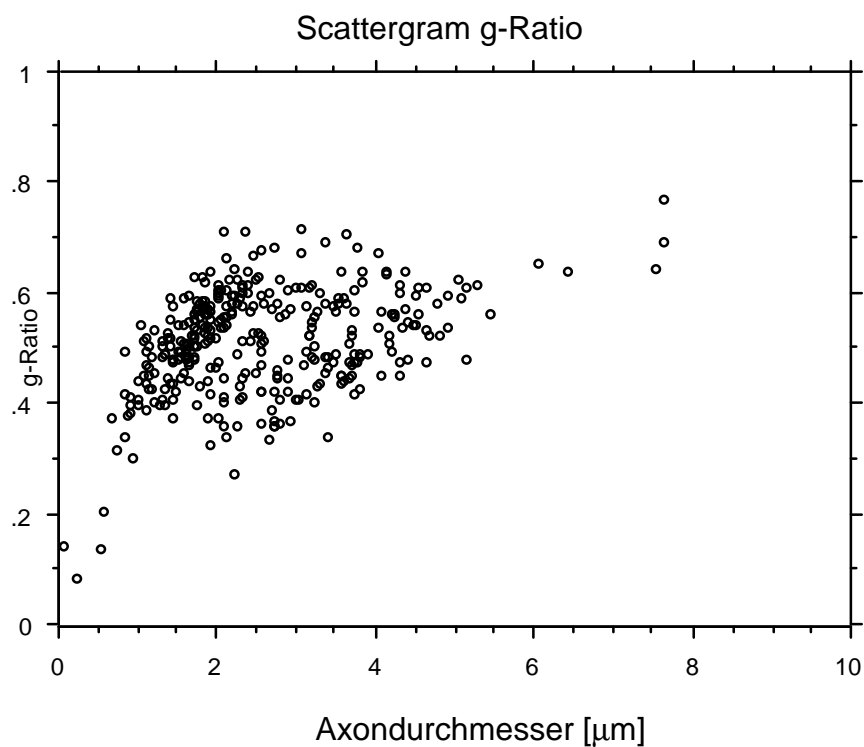
Anzahl myelinisierter Fasern: 4980 Fasern pro mm²
Myelinisierte Fasern



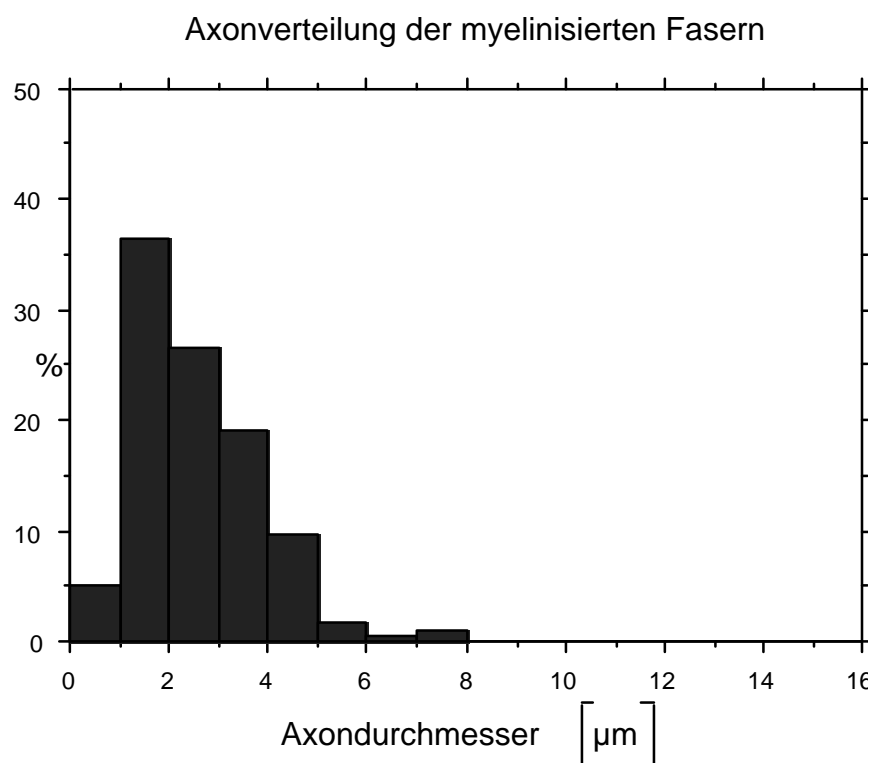
Bimodales Verteilungsspektrum mit leichter Linksverschiebung, auffallend auch, daß $>10\mu\text{m}$ kaum noch Fasern vorhanden sind. Der Mittelwert für alle Fasern ist $4,872\mu\text{m}$, für die Fasern $<6\mu\text{m}$ $3,656\mu\text{m}$, für die Fasern $>6\mu\text{m}$ $7,695\mu\text{m}$. Es ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu den Normalfällen.



Unauffällige Verteilung der g-Ratio aller Fasern.



Unauffälliges Scatterdiagramm.



Linksverschiebung im Axonverteilungsdiagramm. Der Mittelwert ist $2,523\mu\text{m}$, es ergibt sich ein signifikanter Unterschied zu den Normalfällen.

Abschließende Beurteilung der qualitativen und quantitativen Untersuchung: Partieller Verlust großer und kleiner Fasern. Die Linksverschiebung im Axonverteilungshistogramm zusammen mit einer normalen Myelinisierung könnte für ein vermehrtes Vorkommen von Regeneraten oder für eine axonale Atrophie sprechen, oder die Anzahl der Regenerate hat nicht ausgereicht um eine statistische Signifikanz zu erreichen (Dafür spricht auch das unauffällige Scatterdiagramm). Qualitativ eindeutige Zeichen einer Regeneration und Remyelinisierung.

Fall Nr. 9 (E-Nr.558/94)

Anamnese (3/94): (Alter 54 Jahre)

Im März 1993 war im Anschluß an eine akut aufgetretene Zervikobrachialgie mit Sensibilitätsstörungen in Form von Kribbelparästhesien und einem Taubheitsgefühl am rechten Arm, jedoch ohne Paresen eine OP nach Cloward der Höhen HWK 5/6 und 6/7 durchgeführt worden. Postoperativ war der Patient bezüglich der Sensibilitätsstörungen und der Schmerzen beschwerdefrei. Ende Juli 1993 seien ihm dann Muskelfaszikulationen im Bereich des Schultergürtels aufgefallen, die sich in der Folge dann auch auf den Rumpf und auf die Oberschenkelmuskulatur ausgebreitet hätten. Lähmungen oder Sensibilitätsstörungen sowie progrediente Muskelatrophien habe er nicht bemerkt. Die Ergebnisse ausführlicher

ambulanter Diagnostik hatten wiederholt den hochgradigen V. a. eine ALS ergeben. Eine im Oktober 1993 erfolgte zervikale MRT hatte aber auch schwere degenerative Veränderungen im Bereich der HWS gezeigt. In der weiteren Vorgeschichte seien 1989 erstmalig anfallsartige Würgereize aufgetreten (10/1990 spontane Oesophagusruptur). Unter der Vorstellung atypischer epileptischer Anfälle war eine niedrig dosierte Behandlung mit Carbamazepin eingeleitet worden, worunter die Zustände sistierten. Seit Anfang des Jahres leide er aber wieder vermehrt unter Frösteln, was ihn entfernt an die damalige Symptomatik erinnere.

Körperlicher Untersuchungsbefund:

Regelrechter internistischer Untersuchungsbefund. Hirnnervenstatus bis auf Fibrillationen im Bereich der Zungenmuskulatur unauffällig. Motorisch keine groben oder latenten Paresen, normaler Muskeltonus. Generalisiertes armbetontes Faszikulieren. Besonders eindrücklich waren Faszikulationen im Bereich der Intercostal- Rücken- und Abdominalmuskulatur. Im Bereich des rechten Unterarms leichte Atrophien. Lebhaftes Reflexniveau mit Abschwächung der AER rechts. Das Zeichen nach Babinski bds. negativ, das Zeichen nach Strümpell links positiv. Koordination und Sensibilität unauffällig. Psychopathologisch keine Auffälligkeiten.

Neurophysiologische Befunde:

Massive Faszikulationen, Fibrillationen und PSW im M. interosseus dorsalis I links und im M. adductor pollicis links. Dauer und Amplituden (bis 12,4 mV) der PmE erhöht. Polyphasierate 50%. Muster bei maximaler Willkürinnervation deutlich gelichtet mit hohen Einzelpeaks. Im M. tibialis anterior rechts ebenfalls Faszikulationen. Außerdem einzelne Fibrillationen und PSW. Dauer der PmE sowie Polyphasierate leicht, Amplituden grenzwertig erhöht. Bei maximaler Willkürinnervation dichtes Innervationsmuster. Neurographisch an Armen und Beinen regelrechte DML sowie normale motorische und sensible NLG's und F-Latenzen. Der Befund spricht weiterhin für einen generalisierten Vorderhornprozess. In einer bereits ambulant erfolgten Voruntersuchung hatten sich außerdem Fibrillationen, PSW und Faszikulationen in der paravertebralen Rückenmuskulatur nachweisen lassen. MEP: Bei Ableitung über dem M. abduktor digiti minimi grenzwertige pathologische zentrale Leitungsverzögerung mit deutlicher Reduktion der MSAP. SEP Medianusstimulation beidseits normal. Nach Tibialisstimulation beidseits zentrale Leitungsverzögerung. Die Befunde sind eher typisch für eine zervikale Myelopathie.

Labor:

Keine richtungsweisenden Befunde durch Blut- und Liquoruntersuchungen.

Klinische Diagnose:

V.a. **ALS**

Muskelbiopsie:

Muskel mit neurogener Affektion leichten Grades.

Nervenbiopsie, lichtmikroskopisch:

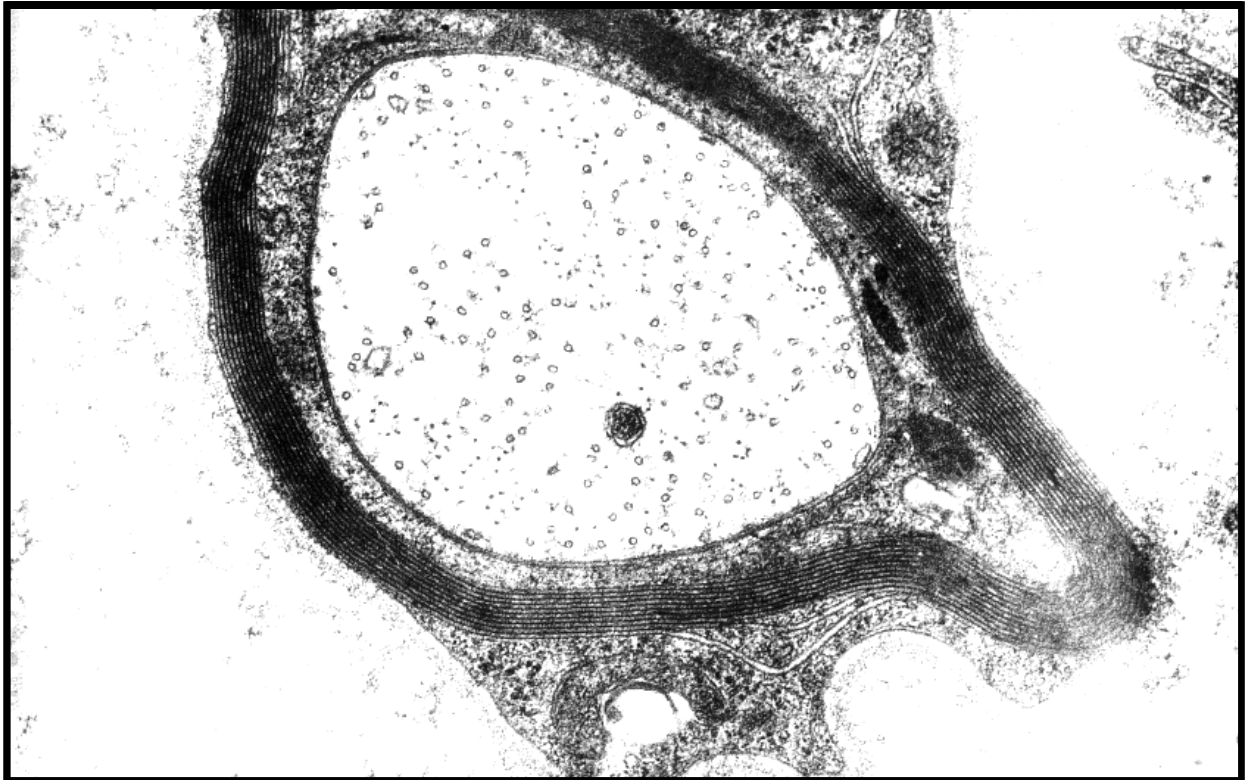
Regulärer Nervenfaserbestand, kein Anhalt für stattgehabten oder floriden Faserausfall. Keine Abräumzellen. Keine entzündlichen Veränderungen. Endoneurales Bindegewebe zart. Perineurales Bindegewebe und Gefäße unauffällig.

Nervenbiopsie, Semidünnschnitt und qualitative Elektronenmikroskopie:

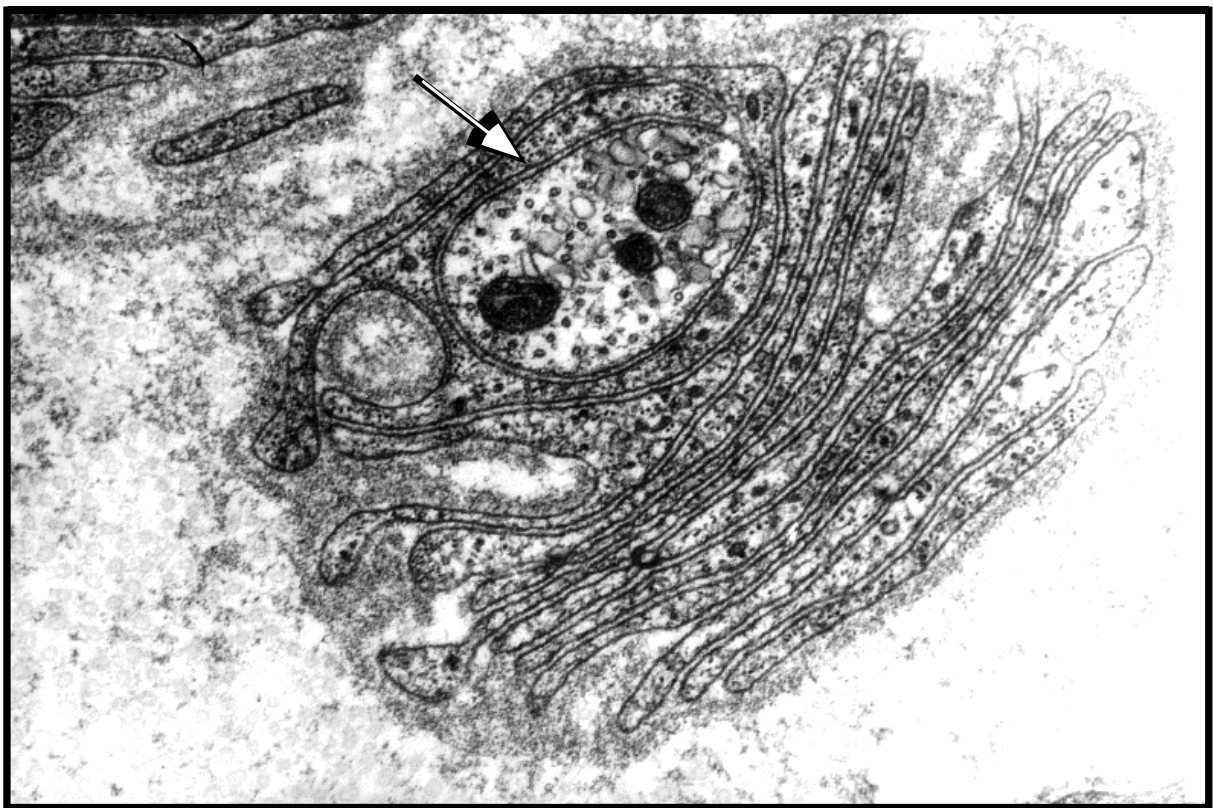
Am Semidünnschnitt zeigt sich ein disseminierter Ausfall myelinisierter Fasern, weiterhin vereinzelt zu dünne Markscheiden und es ergibt sich ein Verdacht auf Regenerate. Elektronenmikroskopisch bestätigt sich dieser Befund, es sind vereinzelt Axonregenerate zu erkennen. Weiterhin findet sich eine Stapelbildung von Schwann'schen Zellen die Büngner'sche Bänder bilden. Um ein bemerktes Axon findet sich eine angedeutete Zwiebschalenbildung. Diagnose: Nerv mit mäßigem Ausfall von myelinisierten Fasern mit mehreren zu dünn myelinisierten Fasern und Regeneraten.



Kleine myelinisierte Faser in einer elektronenmikroskopischen Aufnahme von Schwannzellfortsätzen umgeben, die in angedeuteter Zwiebschalenformation gelagert sind. (Vergrößerung 7100x)

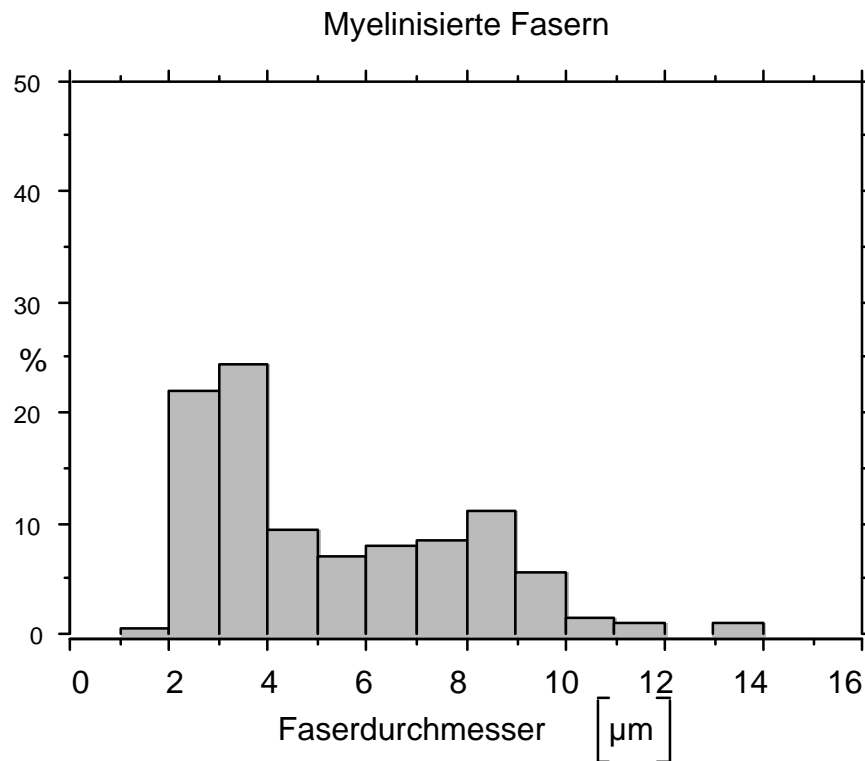


Dünnes Axon mit zu dünner Markscheide, als Zeichen der Remyelinisierung. (Vergrößerung 25000x)

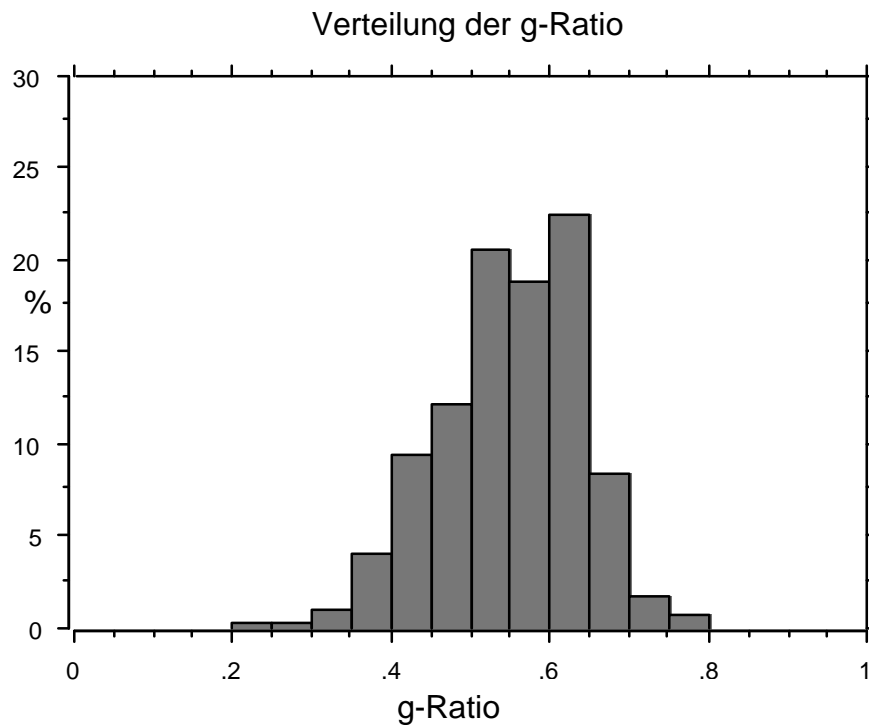


Büngner'sche Bänder ein ehemals myelinisiertes Axon (weißer Pfeil) umgebend. Im Axon Mikrotubuli und Mitochondrien. (Vergrößerung 25000x)

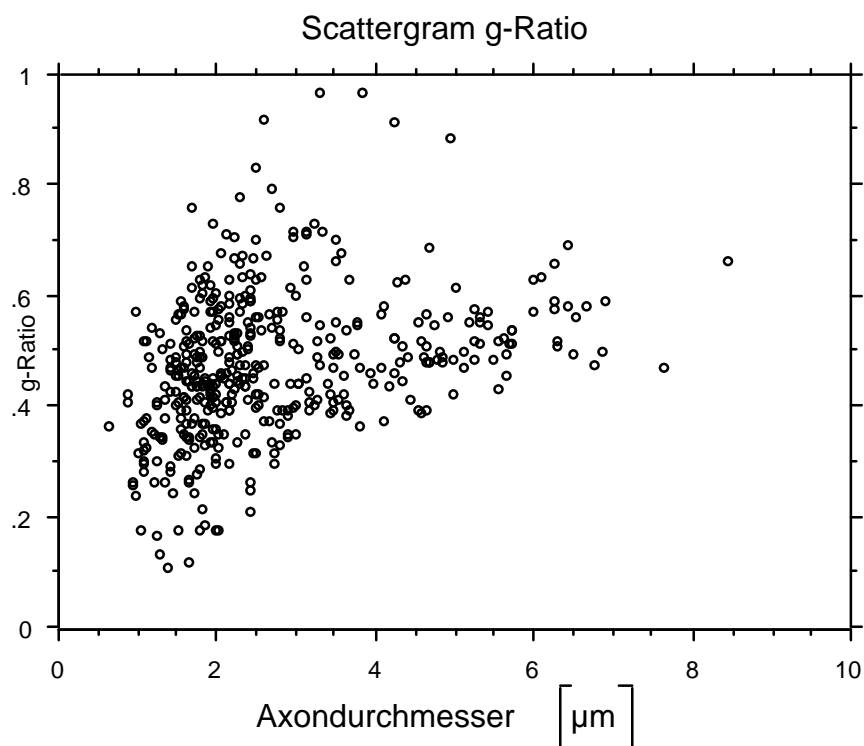
Anzahl myelinisierter Nervenfasern: 5345,94 Fasern pro mm²



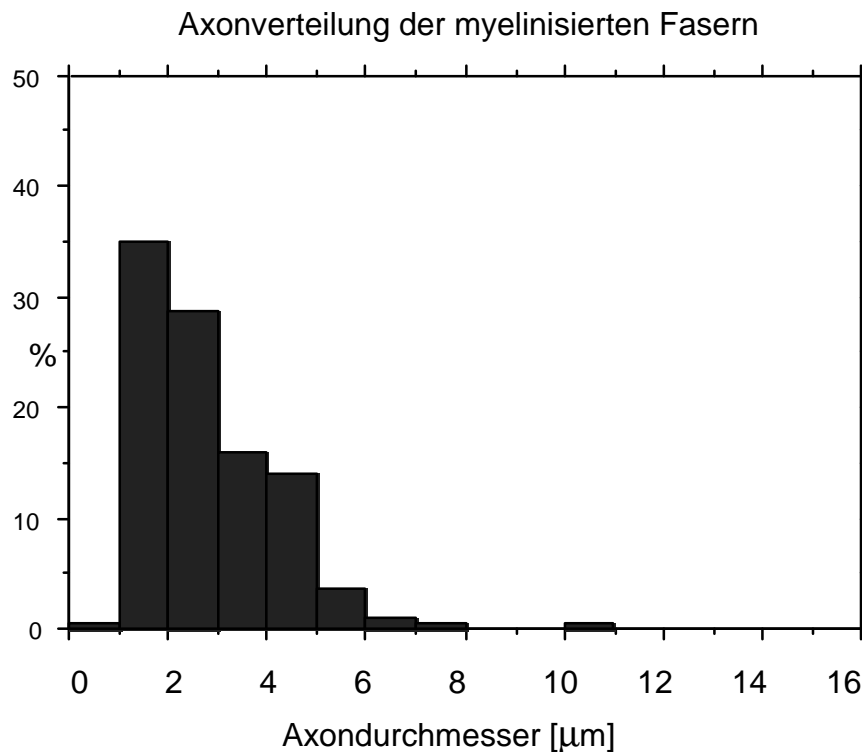
Bimodales Verteilungsmuster mit Linksverschiebung, ersichtlich an einem frühen Beginn des ersten Gipfels, der zweite Gipfel ist nicht sehr breit, nur wenige großkalibrige Fasern $>10\mu\text{m}$. Der Mittelwert für alle Fasern ist $5,266\mu\text{m}$, für die Fasern $<6\mu\text{m}$ $3,517\mu\text{m}$, für die Fasern $>6\mu\text{m}$ $8,291\mu\text{m}$. Es ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu den Normalfällen v.a. durch den Unterschied bei den kleinen Fasern.



Leicht nach rechts verschobene Verteilung der g-Ratio, auf zu dünn bemarkte Fasern hinweisend. Der Mittelwert beträgt 0,550. Statistisch signifikanter Unterschied im Mann-Whitney U-Test gegenüber den Normalfällen.



Das Scatterdiagramm zeigt eine relativ große Streuung der g-Ratio bei den kleinen Fasern.



Leicht nach links verschoben Axonhistogramm. Der Mittelwert ist 2,807µm. Es ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu den Normalfällen, die jedoch hinsichtlich dieses Parameters auch untereinander differieren.

Abschließende Beurteilung der qualitativen und quantitativen Untersuchung: Verlust von großen und v.a. kleinen Fasern. Die dünnere Myelinisierung der kleinen Axone spricht für das vermehrte Vorkommen von Regeneraten mit unvollständiger Myelinisierung, das relativ häufige Vorkommen von kleinen Fasern mit dickem Myelin für axonale Atrophie.

Fall Nr. 10 (E-Nr. 682/94)

Anamnese (3/94): (Alter 66 Jahre)

Der Patient berichtet bei Aufnahme über seit ca. 1-2 Jahren, zuletzt deutlich zunehmende Faszikulationen an beiden Unterschenkeln sowie ein auch im letzten Jahr erheblich verschlechtertes Gangbild. Beim Laufen störe ihn zunehmend ein Schwächegefühl in den Beinen. Zudem träten Schmerzen und Krampi in den Waden auf, teilweise auch belastungsunabhängig. Darüber hinaus gibt er einen vermehrten Stuhldrang und eine dabei zunehmend schwierigere Kontrolle an. Auch habe er den Eindruck, daß die Kraft in den Armen abnehmen würde. Aus der weiteren Anamnese erwähnenswert: Commotio cerebri 1939, BWK 10 und LWK 1-Fraktur 1986, Divertikulitis 1991 sowie Sehnenoperation am distalen Zeigefinger (1993).

Anamnese (11/94):

Seit Entlassung langsame leichte Verschlechterung des Gangbildes, insbesondere Schwierigkeiten beim Treppensteigen und längeren Gehstrecken. Der Patient bemerkt jetzt auch Faszikulationen im linken Oberarm.

Körperlicher Untersuchungsbefund (3/94):

Mäßig dysarthrische Sprache. Der weitere Hirnnervenstatus war unauffällig. Bei Prüfung der Motorik mäßig eingeschränkte Hüftbeugung und Hüftabduktion bds. (KG=IV) bei darüber hinaus unauffälligen Kraftgraden aller Extremitäten. Generalisierte Muskelatrophien vor allen Dingen im Schultergürtelbereich mit einer Skapula alata bds. sowie bds. betont am Unterschenkel. Die MER werden seitengleich lebhaft, PSR bds. sehr lebhaft mit verbreiterten Reflexzonen; dabei bds. gekreuzter Adduktorenreflex auslösbar. Im Bereich der Motorik auffälliges Gangbild mit beidseitigem Trendelenburg'schen Hinken. Zehengang und Hackengang beidseits sicher möglich, Romberg'scher Stehversuch unauffällig. Seiltänzerengang sowie monopedales Stehen und Hüpfen waren nicht möglich. FNV, KHV und Diadochokinese regelrecht, Sensibilität allseits intakt.

Körperlicher Untersuchungsbefund (11/94):

Skapula alata, Hüftbeugung- und abduktion KG IV, Unterschenkelmuskulatur leicht atrophisch, Zehen- und Hackengang schlecht, Seiltänzerengang, monopedales Stehen und Hüpfen nur eingeschränkt bis unmöglich. Armeigenreflexe seitengleich normal, Patellarsehnenreflexe seitengleich lebhaft und Achillessehnenreflexe seitengleich auslösbar, kein sicherer Babinskireflex, Muskeltonus leicht erhöht. Trendelenburg'sches Hinken. Koordination sicher, Sensibilität intakt.

Neurophysiologische Befunde (3/94):

Die distalen Latenzen der oberen und unteren Extremität im Normbereich. NLG's damit unbeeinträchtigt. Im EMG im Bereich der Arme allenfalls einzelne Faszikulationen, ohne Hinweis auf floride oder chronische Läsion. Kontrollbedürftiger Befund, atypisch für eine ALS. Die Untersuchung des M. tibialis anterior rechts und links zeigt diskrete floride Denervierungszeichen mit einzelnen Faszikulationen. Potentiale motorischer Einheiten und Willkürmuster sprechen für einen chronisch neurogenen Prozeß. Befund auch hier atypisch für ALS.

Neurophysiologische Befunde (11/94):

Im EMG des M. vastus medialis sind heute an allen Stellen die auch klinisch sichtbaren Faszikulationen aufzuzeichnen. Die Potentiale motorischer Einheiten sind deutlich verändert im Sinne einer chronischen Denervierung (verlängerte Potentialdauer, überhöhte Amplituden). In der Elektroneurographie liegen alle untersuchten Nervenleitgeschwindigkeiten im Normbereich, lediglich die distalen motorischen Latenzen der Nn. peronei sind leicht verlängert, wobei der Befund im Vergleich zur Voruntersuchung gebessert zu sein scheint. Allerdings wurden heute die Beine vor der Untersuchung erwärmt, was laut Patient bei der Voruntersuchung nicht der Fall war. Insgesamt paßt der Befund gut zur klinischen Diagnose

einer ALS, auch wenn im untersuchten Muskel die typischen Riesenpotentiale nicht zu verzeichnen waren.

Labor (3/94):

Cholesterin 302 mg/dl und Triglyceride 227 mg/dl (V.a. Fettstoffwechselstörung Typ Frederickson IIb). Ansonsten keine weiterführenden Blut- und Liquorbefunde.

Klinische Diagnose (3/94):

ALS (bislang benigner Verlauf), V.a. Fettstoffwechselstörung (Frederickson Typ IIb)

Muskelbiopsie (3/94):

Stellenweise Netze atrophischer Muskelfasern und nicht sehr ausgeprägte Fasertypengruppierung. Vereinzelt Fasernekrosen. Diagnose: Neurogene Muskelatrophie mit Begleitmyopathie. Mit der Diagnose einer ALS vereinbar.

Nervenbiopsie (3/94), lichtmikroskopisch:

In den Paraffinpräparaten findet sich kein pathologischer Befund.

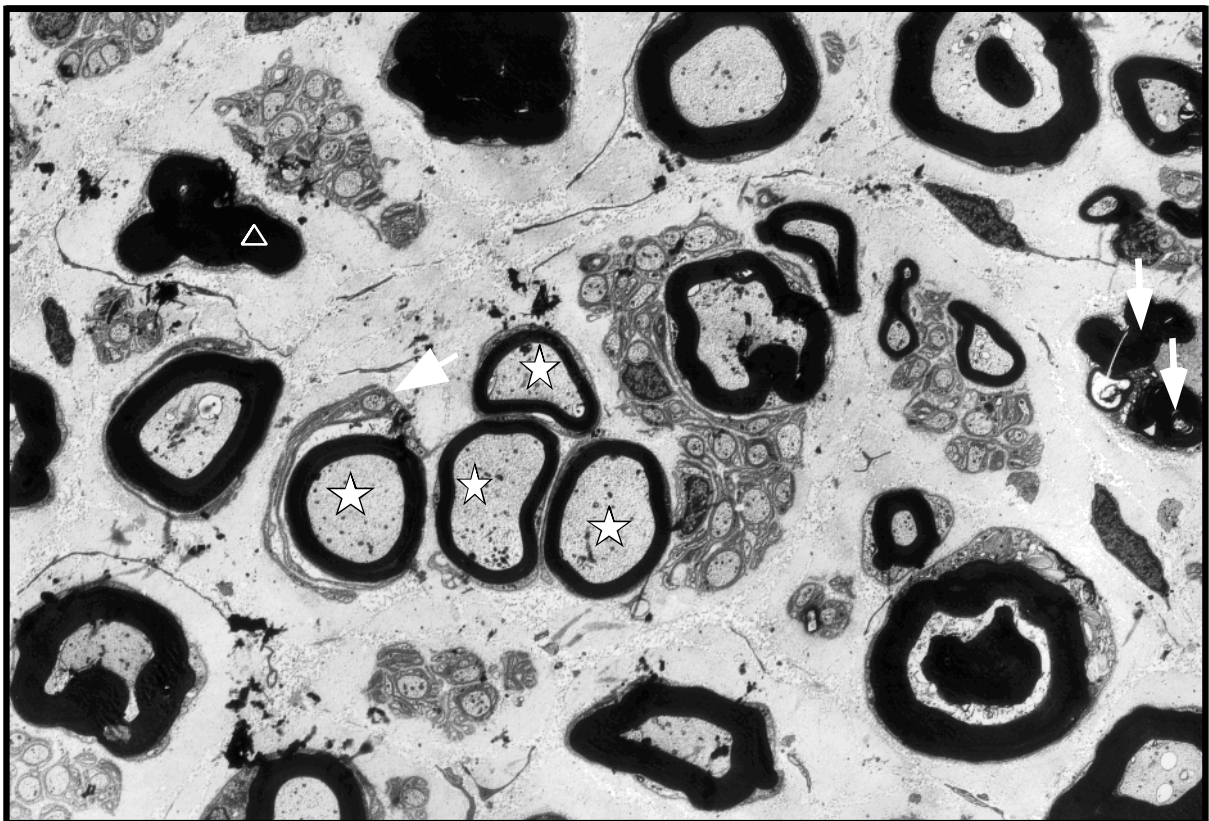
Semidünnschnitt:

In den durch die Semidünnschnitt- Technik hergestellten Präparaten ergeben sich jedoch Hinweise sowohl auf einen Ausfall von Nervenfasern als auch auf Remyelinisierung. Letztere weist auf eine vorausgegangene Demyelinisierung hin. Diagnose: Neuropathie mit Nervenfaserausfall und Demyelinisierung sowie Remyelinisierung.

Elektronenmikroskopisch bestätigt sich der Befund und es zeigen sich des weiteren einige zu dünn bemarkte Fasern in Gruppen zusammenliegend (Regenerate). Weiterhin finden sich Myelinballen als Zeichen für eine akute Demyelinisierung.



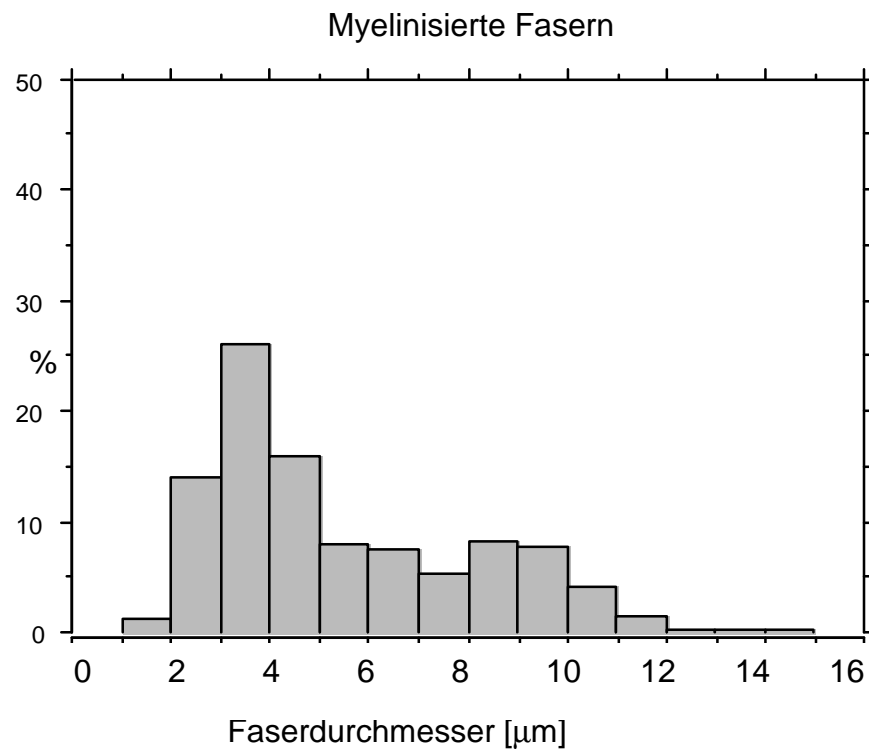
Myelinballen (weiße Pfeile) als Zeichen der akuten Demyelinisierung neben einem erhaltenen Axon (weißer Stern). (Vergrößerung 4500x)



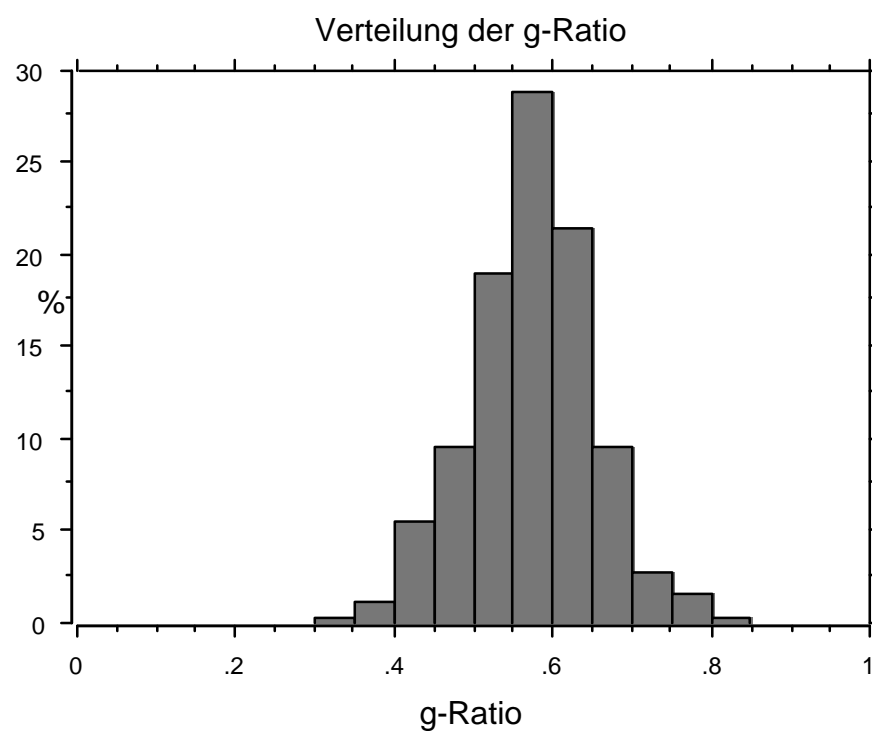
Atrophiertes Axon in dicker Myelinscheide (Dreieck), zu dünn bemerkte Axone in einem "cluster" zusammenliegend, als Zeichen der Regeneration (weiße Sterne). Diese Fasern haben

eine höhere g-Ratio. Eine dieser Fasern ist von Schwannzellfortsätzen umgeben (Pfeil). Myelinballen neben nacktem Axon (Doppelpfeil). (Vergrößerung 4500x)

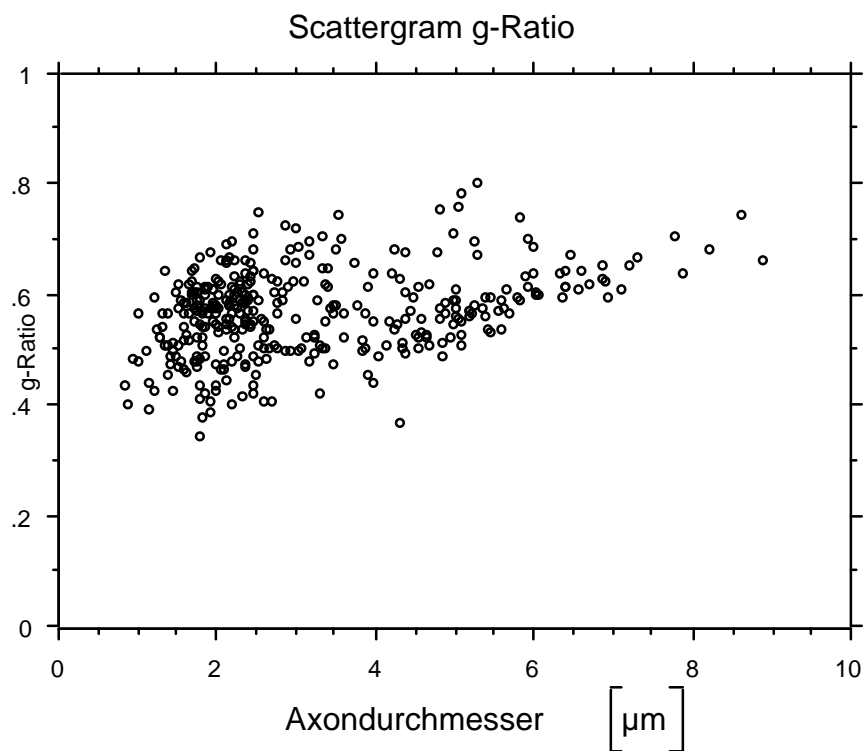
Anzahl myelinisierter Fasern: 7211,25 Fasern pro mm²



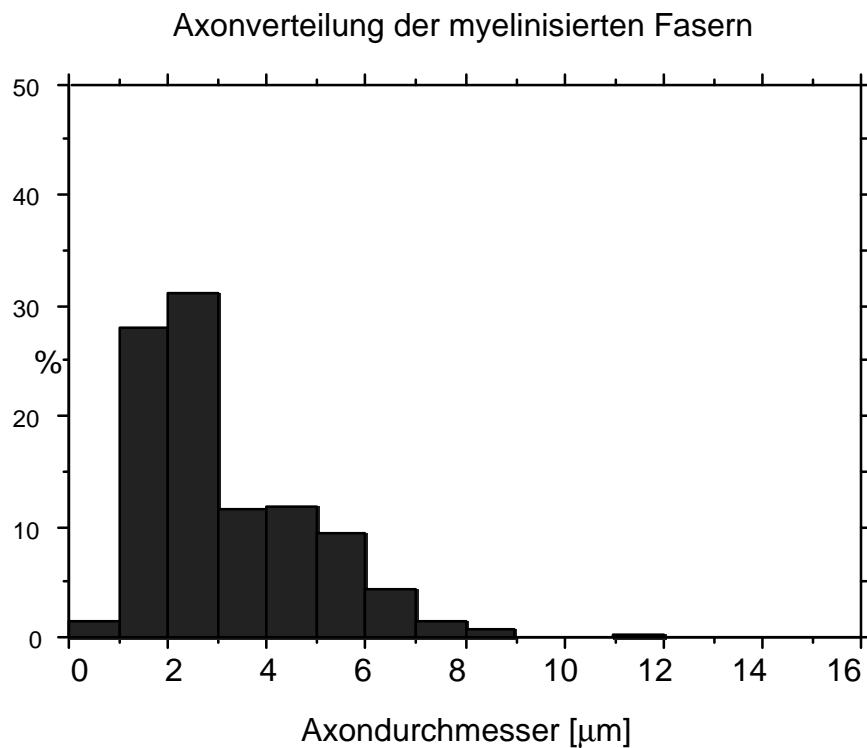
Unauffälliges bimodales Verteilungshistogramm, der Mittelwert für alle Fasern ist 5,453µm, für die Fasern <6 µm 3,753µm, für die Fasern >6µm 8,624µm. Kein statistischer Unterschied zu den Normalfällen.



Etwas nach rechts verschobene Verteilung der g-Ratio aller Fasern. Der Mittelwert ist 0,55.



Unauffälliges Scatterdiagramm der g-Ratio.



Unauffällige Verteilung der Axondurchmesser.

Abschließende Beurteilung des Nerven: Qualitativ ausgeprägte Zeichen der akuten De- und Remyelinisierung. Darüberhinaus qualitativ einige Regenerate. Morphometrisch bis auf eine leichte Rechtsverschiebung der g-Ratio Normalbefunde. Diese Konstellation spricht für einen langsamen oder erst beginnenden pathologischen Prozeß im N. suralis.

Fall Nr.11 (E-Nr.1297/89)

Anamnese (12/89): (Alter 50 Jahre)

Vor stationärer Aufnahme wurden von drei auswärtigen Neurologen bzw. neurologischen Abteilungen die Diagnose eines chronischen Vorderhornprozesses gestellt. Seit etwas über einem Jahr waren dem Patienten, der Sportlehrer ist, Schwierigkeiten beim Hochsprung sowie beim Kugelstoßen und ein allgemeiner Leistungsabfall aufgefallen. Ebenfalls klagte er jetzt über häufiges Wasserlassen in der Nacht, möglicherweise im Sinne eines imperativen Harndrangs. Die bislang eingesetzten Medikamente hatten keine Besserung erzielt. In den bildgebenden Verfahren zeigte sich eine erhebliche Einengung des cervikalen Spinalkanals in den Höhen HWK 5/6 und geringer auch in HWK 6/7 mit Aufbrauch des prämedullären Raumes und Kompression des Rückenmarks.

Körperlicher Untersuchungsbefund:

Bei der orientierenden internistischen Untersuchung zeigten sich keine gröberen Auffälligkeiten. Bei der neurologischen Untersuchung waren die Hirnnerven intakt, insbesondere zeigten sich keine Fibrillationen an der Zunge. Die Inspektion der gesamten Muskulatur zeigte an Armen und Beinen Atrophien, deutliche paretische Schultermuskulatur beidseits mit deutlicher Parese des M. triceps brachii beidseits, rechts mehr als links, deutliche Atrophien und Paresen der kleinen Handmuskeln, Fußheberparese rechts. Insgesamt war die Symptomatik deutlich rechtsbetont. Die Muskeldehnungsreflexe waren sehr lebhaft und an der oberen wie an der unteren Extremität durchgehend rechts gegenüber links betont, kein deutliches Zeichen nach Babinski, das Gangbild imponierte spastisch ataktisch, keine Sensibilitätsstörungen. An allen Extremitäten rechtsbetont deutliche Faszikulationen.

Neurophysiologische Befunde:

Das Nadel-EMG des Musculus tibialis anterior rechts und Musculus triceps brachii rechts zeigte im Musculus tibialis anterior gehäufte Spontanaktivität mit pseudomyotonen Entladungen und einzelnen Faszikulationen. Im Musculus triceps brachii geringer ausgeprägte Spontanaktivität mit einzelnen positiven Steilwellen und Faszikulationen, neben Muskelaktionspotentialen von normaler Konfiguration und Dauer kommt es gehäuft zur Aufzeichnung polyphasischer und verbreiteter Muskelaktionspotentiale mit riesigen Amplituden. Bei der maximalen Innervation war das Muster für beide untersuchten Muskeln deutlich gelichtet.

Bei der Ableitung der Suralis-NLG's zeigten sich fehlende sensible Antworten bei sensibler antidromer Reizung des N. suralis links, bei den SSEP fällt ebenfalls ein Fehlen der Tibialis-SSEP auf, sowie schlecht ausgeprägte SSEP des Nervus tibialis rechts. Die SSEP des Nervus medianus waren gut ausgeprägt und typisch konfiguriert, die Latenzen lagen beidseits im oberen Normbereich.

Labor:

CK mit 210 U/l erhöht. Ansonsten keine auffälligen Blut- oder Liquorbefunde.

Klinische Diagnose:

ALS, Verdacht auf cervikale Myelopathie, Schwerpunkt in Höhe HWK 5/6.

Muskelbiopsie:

Atrophische Muskelfasern in kleinen Gruppen netzförmig beieinander liegend sprechen für das Vorliegen einer ALS. Diagnose: ALS

Nervenbiopsie, lichtmikroskopisch:

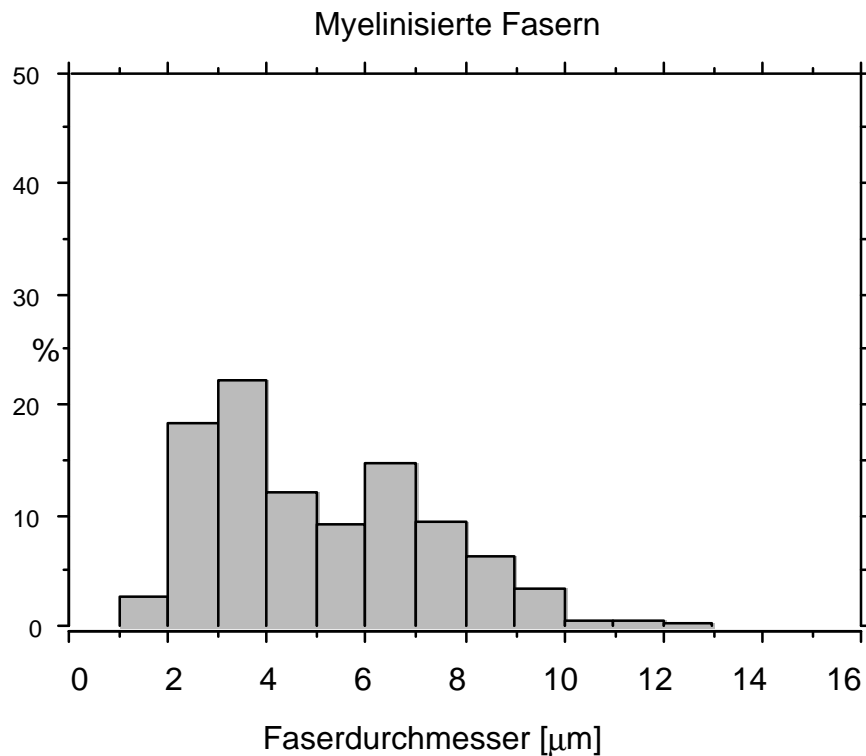
Im HE-Präparat zeigen die Längsschnitte durch den Nerven stellenweise eine Vermehrung der Schwann'schen Zellen. Die Gefäße fallen durch zellreiche Wände auf, dieser Befund liegt jedoch in der Norm. In der Bindegewebsfärbung erkennt man eine endoneurale Fibrose. Entzündliche Veränderungen sind nicht nachweisbar. Die Markscheidenfärbung läßt streckenweise eine Dezimierung und Verdünnung der Markscheiden erkennen.

In den Semidünnschnitten zeigt der Querschnitt durch den Nerven eine eindeutige Minderung der Zahl markhaltiger Nervenfasern, schätzungsweise ein Viertel der Nervenfasern ist ausgefallen. Mehrfach trifft man auf Fasern mit zu dünnen Markscheiden als Zeichen unvollständiger Remyelinisierung. Die endoneuralen Kapillaren fallen durch verbreiterte Wände auf.

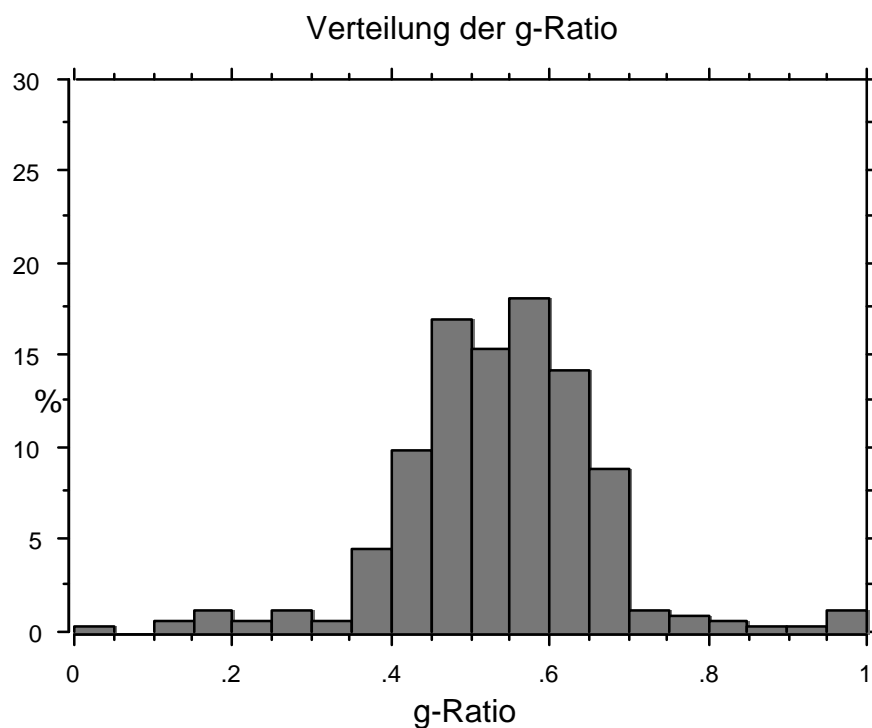
Qualitative Elektronenmikroskopie des Nerven:

Elektronenmikroskopisch bestätigen sich die am Semidünnschnitt gemachten Beobachtungen. Darüber hinaus sind einzelne Fasern im Zustand beginnender oder fortgeschrittener Entmarkung mit wabiger Umwandlung des Myelingerüst anzutreffen. Die meisten resistierenden Fasern sind jedoch intakt. Beurteilung: Insgesamt gibt die Nervenbiopsie licht- und elektronenmikroskopisch eindeutige Hinweise auf Entmarkungsvorgänge, darüber hinaus hat ein partieller Faserausfall stattgefunden. Die endoneurale Fibrose ist als sekundär aufzufassen, ebenso die Veränderungen an den Kapillaren.

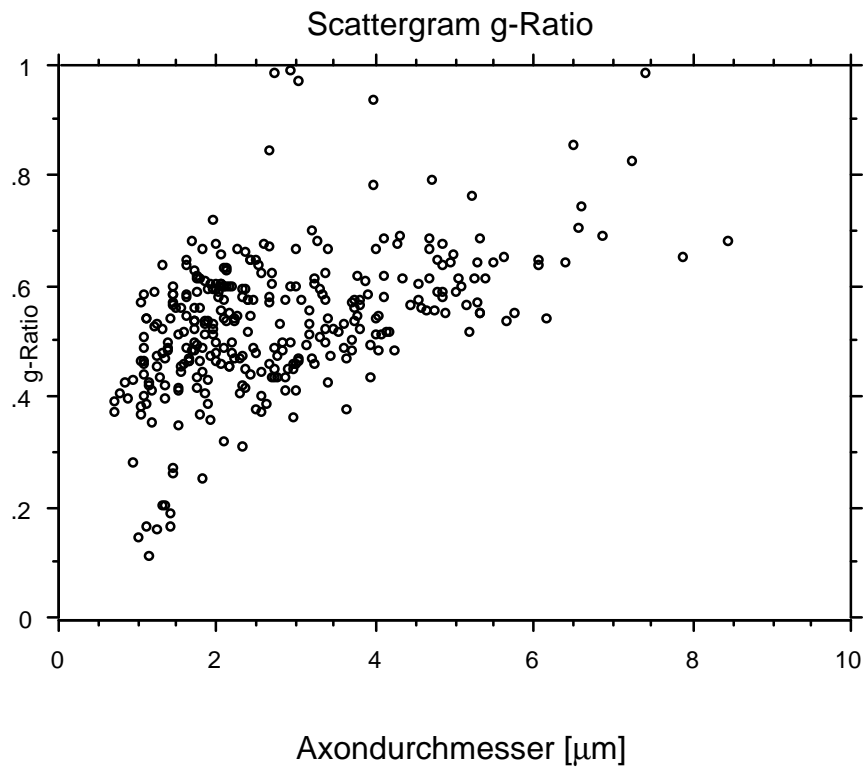
Anzahl myelinisierter Fasern: 8307 Fasern pro mm²



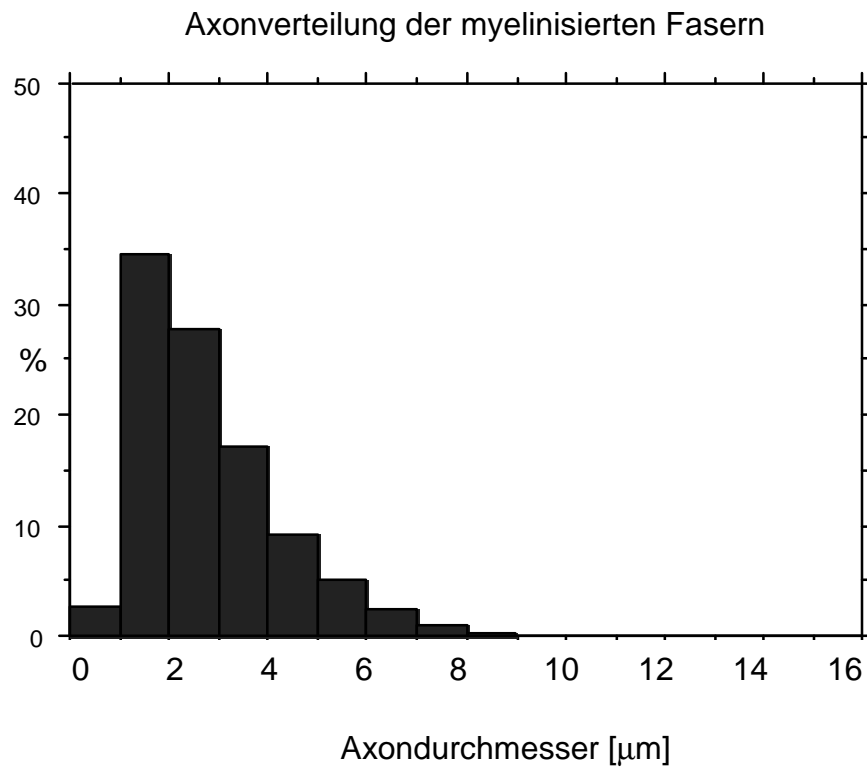
Bimodales Verteilungsspektrum, jedoch ist der zweite Gipfel weit nach links verlagert. Weiterhin gibt es wenige sehr große Fasern $>10\mu\text{m}$. Auch der erste Gipfel ist etwas nach links verschoben. Der Mittelwert für alle Fasern ist $5,006\mu\text{m}$, für die Fasern $<6\mu\text{m}$ $3,601\mu\text{m}$, für die Fasern $> 6\mu\text{m}$ $7,579\mu\text{m}$. Es ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu den Normalfällen, v. a. die großen Fasern betreffend.



Unauffällige Verteilung der g-Ratio. Mittelwert 0,564.



Scatterdiagram der g-Ratio mit etwas stärkerer Streuung, beide Punktwolken sind nicht sehr gut abgrenzbar.



Unauffällige Verteilung der Axone im Verteilungshistogramm. Der Mittelwert ist 2,766 μm .

Abschließende Beurteilung des Nerven: Verlust von v.a. großen myelinisierten Fasern. Die normalen g-Ratios der Fasern sprechen für einen nur mäßig durch Regenerate kompensierten Prozeß, oder für eine Kombination mit axonaler Atrophie.

Fall Nr. 12 (E-Nr.376/96)

Anamnese (2/96): (Alter 45 Jahre)

Grund für die stationäre Aufnahme des Patienten waren über Wochen progrediente Schluck- und Sprechstörungen. In den letzten Tagen vor Aufnahme sei keine Nahrungsaufnahme mehr möglich gewesen, da der Patient wiederholt aspirierte. Zusätzlich sei eine Schwäche in der linken Hand aufgefallen. In der zerebralen Kernspintomographie fand sich kein Hinweis auf eine Vaskulitis oder auf einen entzündlichen oder raumfordernden Prozeß. Bei der Ösophago-Gastro-Duodenoskopie zur Anlage einer P.E.G.-Sonde, die aus technischen Gründen nicht gelang, zeigte sich eine erosive Gastritis und Ösophagitis Grad I und II. Der CLO-Test war positiv. Der Patient wurde laparoskopisch mit einer PEG versorgt. Kurz nach stationärer Entlassung verstarb der Patient.

Körperlicher Untersuchungsbefund:

Parese des Musculus orbicularis oris, Gaumensegel bds. paretisch. Atrophische Zungenparese. Dysarthrische bulbäre Sprache, Schluckstörungen. Kraftminderung und Störung der Feinmotorik der linken Hand mit Atrophie der kleinen Handmuskeln. Ansonsten keine Paresen, keine Atrophien, keine Faszikulationen nachweisbar. Muskeleigenreflexe am linken Arm abgeschwächt auslösbar, an den Beinen bds. mittellebhaft auslösbar. Keine Pyramidenbahnzeichen nachweisbar. Periorales Taubheitsgefühl, ansonsten ungestörte seitengleiche Sensibilität. Koordination bds. unauffällig. Eudiadochokinese. Stand und Gang sicher. Psychischer Befund: Wachter Patient, zu allen Qualitäten orientiert, kooperativ, Stimmung ausgeglichen. Auffällige Hypomimie. Vermehrter Tränen- und Speichelfluß.

Neurophysiologische Befunde:

Lebhaftes Spontanaktivität mit positiv scharfen Wellen und Fibrillationen im Musculus Interosseus dorsalis links und in der Zunge. Keine Spontanaktivität mit normalen PmE und dichter Willkürinnervation im Tibialis anterior rechts. Normale motorische Medianus-NLG rechts mit normalen MAP rechts. Grenzwertig verzögerte Medianus F-Welle rechts. Normale Tibialis F-Welle bds.. Normale motorische Tibialis NLG bds. mit rechts normal hohen MAP, links grenzwertig erniedrigt.

Labor:

Alle Routineparameter einschließlich GM-1 Antikörpern und Autoantikörpern gegen Acetylcholinrezeptoren im Normbereich.

Klinische Diagnose:

Bulbärparalyse bei ALS, Erosive Gastritis, Struma thyreoidalis.

Muskelbiopsie:

Die Muskulatur zeigt eine leichte neurogene Affektion.

Nervenbiopsie, lichtmikroskopisch:

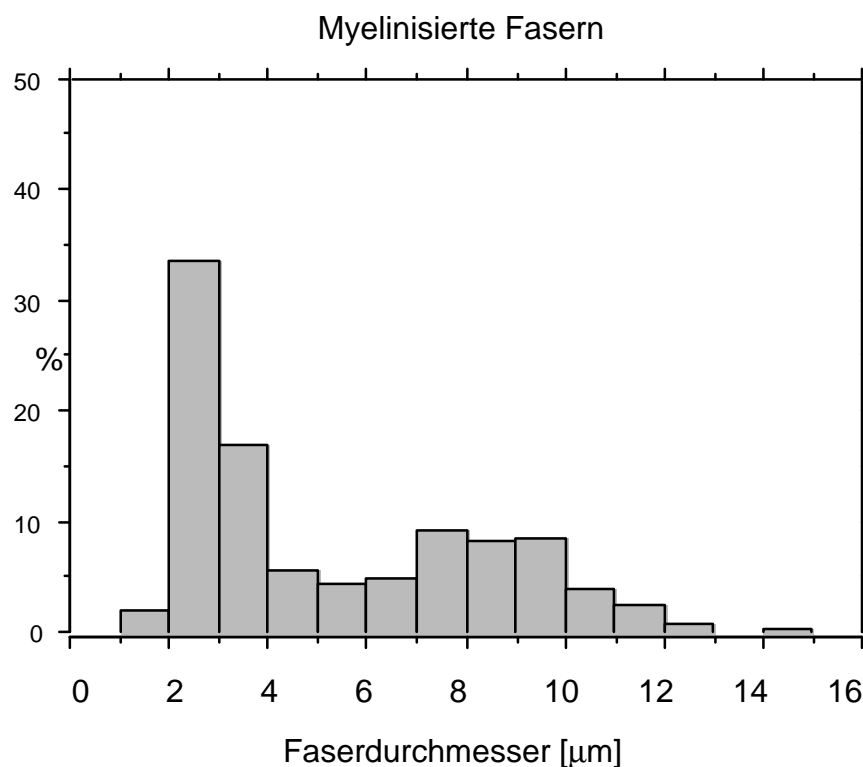
Der Nerv ist an einer Seite fast vollständig von Fettgewebe umgeben, an der anderen Seite von Bindegewebe begrenzt. Im Goldner-Präparat ergeben sich Hinweise auf einen leichten Markfaserverlust.

In der lichtmikroskopischen Voruntersuchung des Semidünnschnitts zeigt sich ein leichter, teilweiser Ausfall der markhaltigen Fasern mit konsekutiver endoneuraler Fibrose. Es sind vor allem die größeren Fasern betroffen.

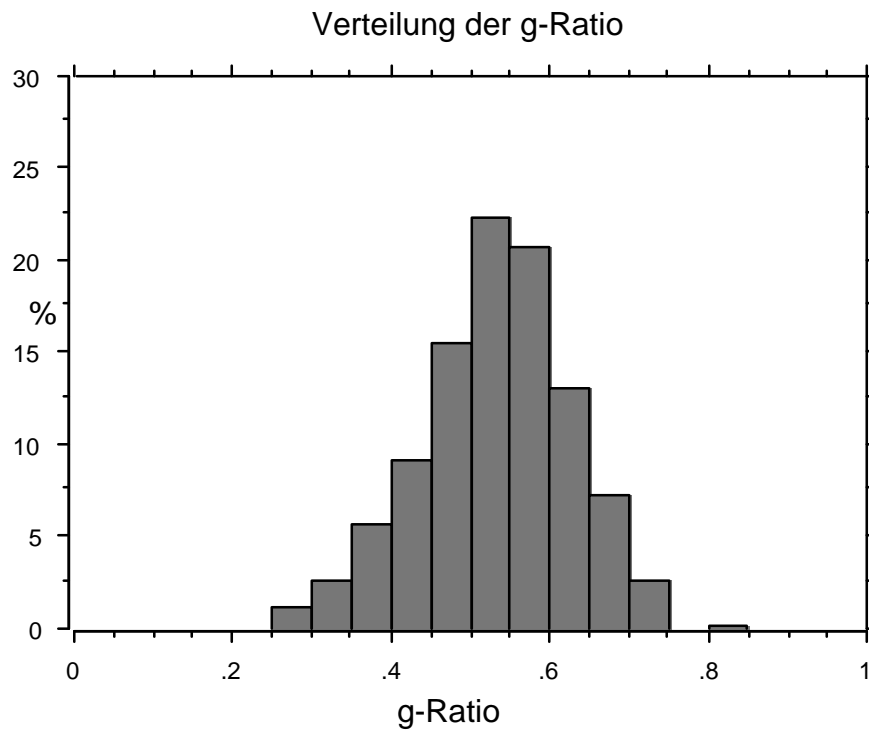
Qualitative Elektronenmikroskopie des Nerven:

Es finden sich isolierte Schwannzellfortsätze, ohne Axone als Büngner'sche Bänder formiert. Der Grad der Myelinisierung ist regelrecht. Kein Hinweis auf akute entzündliche Prozesse oder Myelinabbauvorgänge.

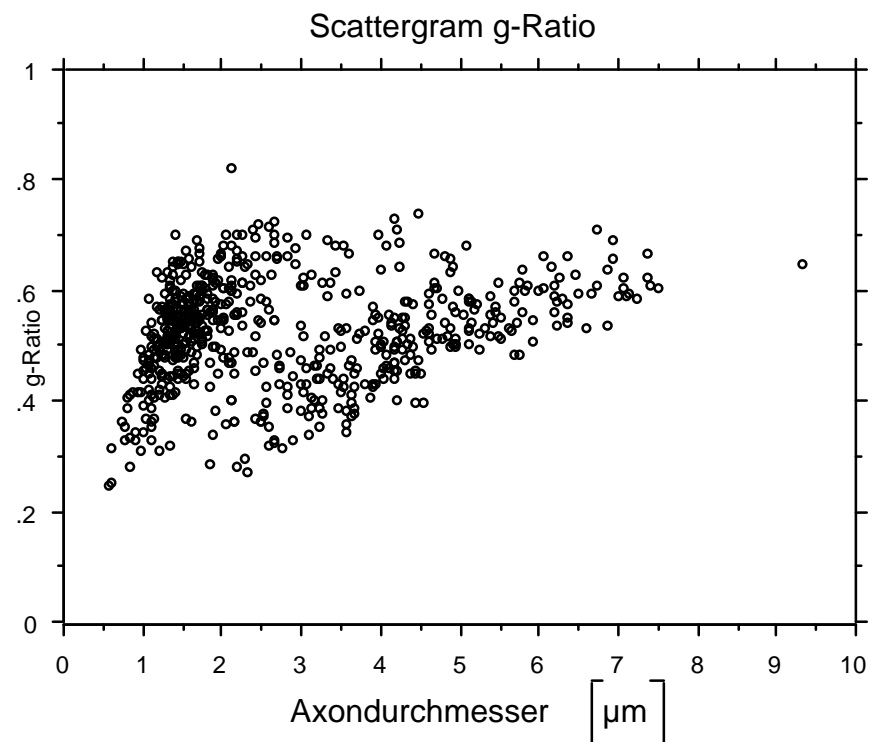
Anzahl myelinisierter Nervenfasern: 10288 pro mm²



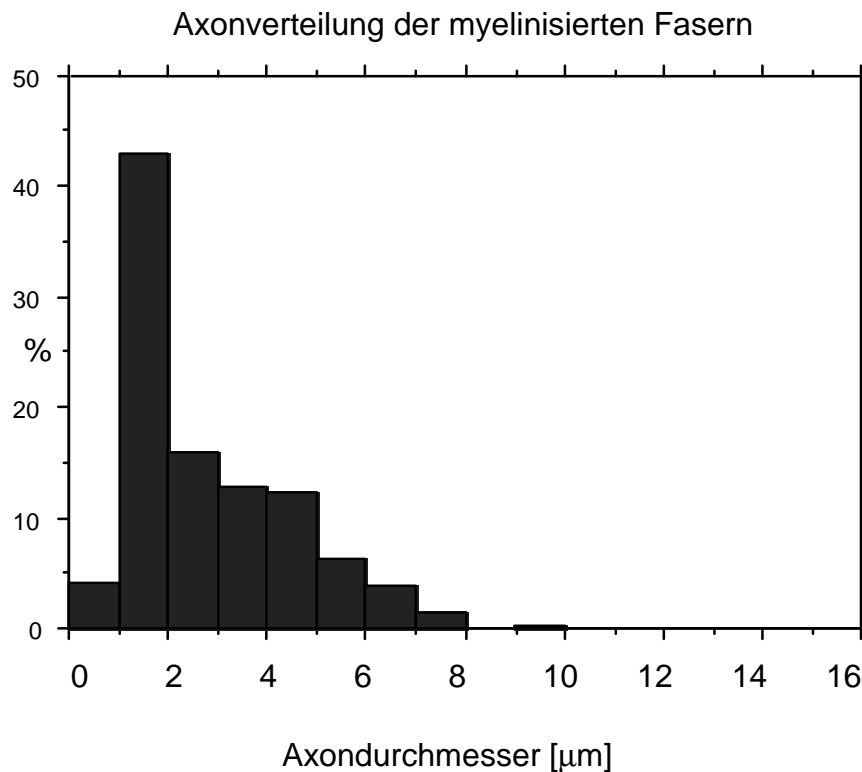
Im bimodalen Verteilungshistogramm zeigt sich eine Linksverschiebung des hohen ersten Gipfels, der zweite Gipfel ist regelrecht. Der Mittelwert für alle Fasern ist 2,807, für die Fasern <6µm 3,517µm, für die Fasern > 6µm 8,291µm. Es gibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu den Normalfällen v.a. auf Grund der Veränderungen bei den kleinen Fasern.



Die Verteilung der g-Ratio ist unauffällig.



Unauffälliges Scatterdiagramm der g-Ratio.



Es zeigt sich eine Linksverschiebung der Axonverteilung.

Abschließende Beurteilung der qualitativen und quantitativen Untersuchung: Auffallend das vermehrte Vorkommen von kleinen Fasern und Axonen bei normaler g-Ratio Verteilung. Die lichtmikroskopische Vermutung, daß v.a. die größeren Fasern betroffen sind hat sich nicht bestätigt. Trotzdem ist der Befund bemerkenswert, da klinisch v.a. die Bulbärparalyse im Vordergrund stand und die Paresen der Extremitäten wenig ausgeprägt waren.

Normalfall Nr.1 (E-Nr.569/95)

Anamnese: (Alter 53 Jahre)

Anamnestisch berichtet die Patientin über Vergeßlichkeit, Erinnerungslücken und Wortfindungsstörungen. Sie fühle sich depressiv, leide unter Antriebslosigkeit, mangelnden Lebensmut und ziehe sich zunehmend zurück. Daneben berichtet sie über Hautbeschwerden und über generalisierte Gelenkbeschwerden. Akut klagt sie über Kopfschmerzen und eine diskrete Dyskoordination der rechten Hand, sie lasse häufiger Dinge aus der Hand fallen. Als Vorerkrankung ist eine Neurodermitis und ein Zeckenbiß mit generalisiertem Erythem, das antibiotisch behandelt wurde, erwähnenswert. Darüberhinaus habe sie Schlafstörungen und Schmerzen, die sie wechselnd überall am Körper spüre.

Körperlicher Untersuchungsbefund:

Internistische Untersuchung unauffällig. Bei der neurologischen Untersuchung Druckschmerz infra-orbital bds.. Laut Patientin Amaurosis linkes Auge. Visus mit Brille korrigiert. Horizontaler erschöpflicher Nystagmus, restliche Hirnnervenprüfung unauffällig. Motorik:

grobe Kraft gut. Beim Halteversuch der Arme diskrete Pronationstendenz rechts, sowie leichter feinschlägiger Tremor der rechten Hand. Beim Halteversuch der Beine wird das linke Bein als subjektiv etwas schwerer angegeben. Muskeleigenreflexe seitengleich mittellebhaft bis lebhaft auslösbar. Keine Pyramidenbahnzeichen, keine pathologischen Reflexe. Koordination bis auf eine leichte Dysmetrie beim Fingernaseversuch rechts unauffällig. Bei der Sensibilitätsprüfung wird eine diskrete Hypalgesie und Hypästhesie des linken Armes angegeben. Die Patientin ist deutlich verlangsamt mit diskreter Beeinträchtigung der mnestischen Leistungsfähigkeit.

Neurophysiologische Befunde:

Normale motorische NLG der untersuchten Nerven (N.ulnaris, N.medianus). Elektromyographischer Normalbefund der untersuchten Muskulatur.

Labor:

Routineparameter bis auf eine BSG n.W. von 20/44, die bei Kontrolle rückläufig war, unauffällig. Die Auto-Antikörpersuche fiel negativ aus. Borrelien- Ak im Serum und Liquor negativ bzw. unauffällig positiv. Liquorpunktion: Pandy opal, Zellzahl 34/3: lymphozytär-entzündlich (Eine Kontrollpunktion lehnte die Patientin ab), Gesamteiweiß 34 mg/dl, Laktat 1,6 mmol. Keine lokale Ak-Produktion. Oligoklonale Banden negativ.

Klinische Diagnose: Depressives Syndrom

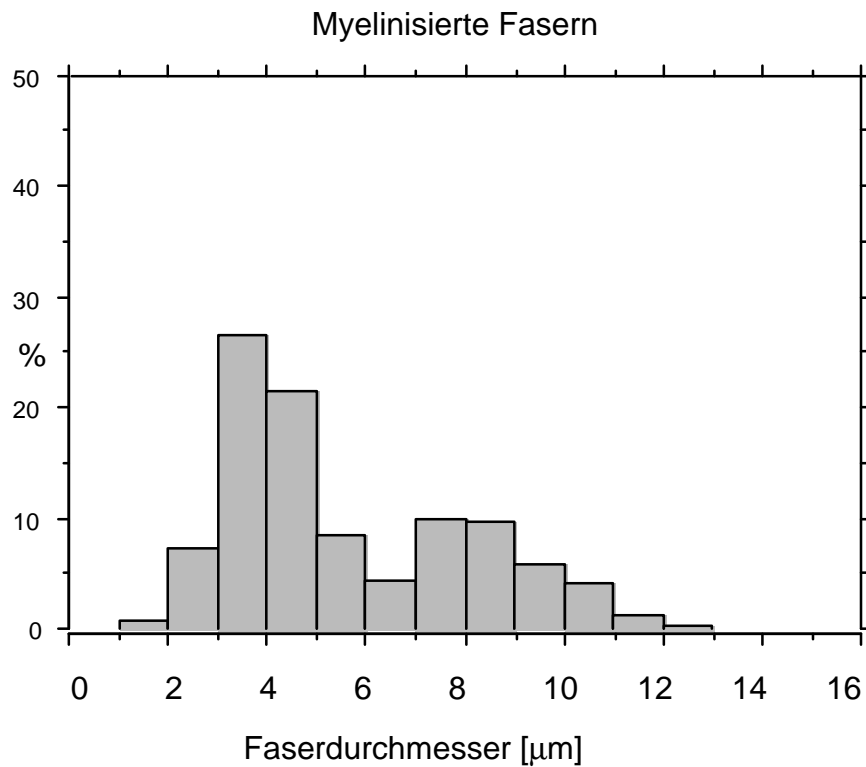
Haut- und Muskelbiopsie:

Hautbiopsie unauffällig. In der Muskelbiopsie findet sich eine ganz leichte Variation des Faserkaliberspektrums, ohne diese als pathologisch bewerten zu können. Dies gilt auch für vereinzelte Ringbinden.

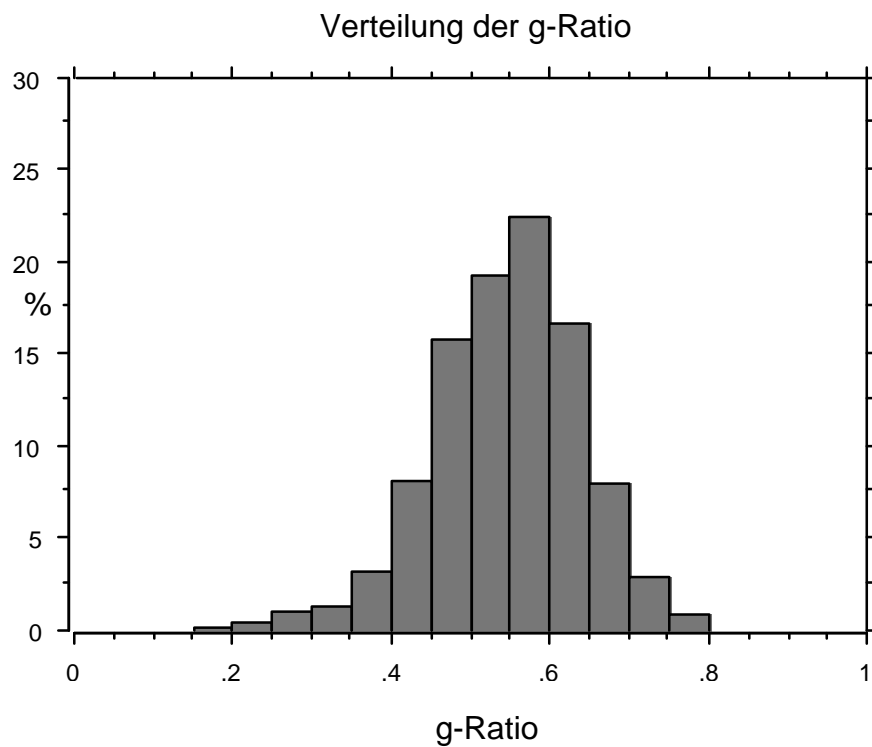
Nervenbiopsie:

Regelrecht bemerkter Nerv ohne entzündliche Veränderungen.

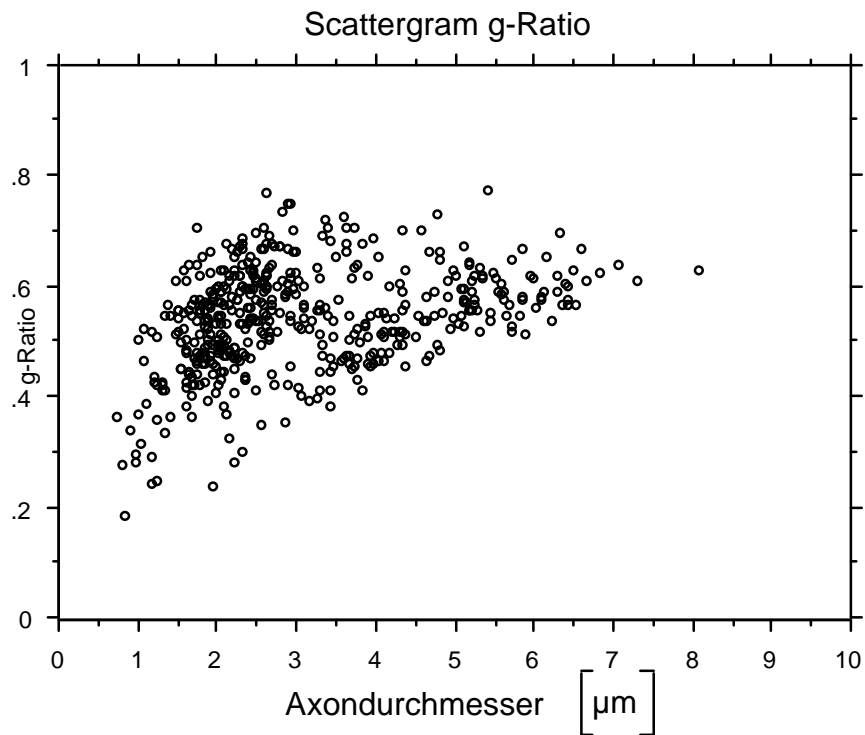
Anzahl der myelinisierten Fasern: 11114 Fasern pro mm²



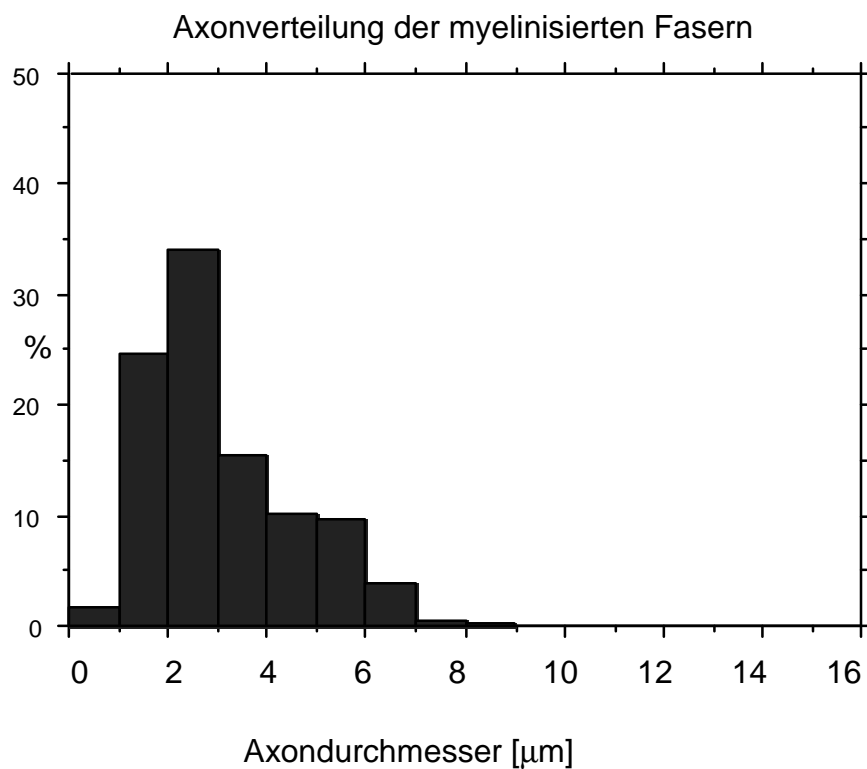
Mit den Angaben aus der Literatur übereinstimmender Normalbefund. Mittelwert für alle Fasern 3,053 μ m, für Fasern < 6 μ m 3,984 μ m, für die Fasern > 6 μ m 8,502 μ m.



Mit den Angaben aus der Literatur übereinstimmender Normalbefund. Mittelwert 0,545.



Normales Scatterdiagramm



Normale Verteilung der Axone.

Abschließende Beurteilung der qualitativen und quantitativen Untersuchung: Normalbefund.
(Obwohl klinisch durchaus der Verdacht auf eine Neuroborreliose bestehen könnte, ergeben

sich keine pathologischen Befund in der Nervenbiopsie. Eine PNP ist bei Borreliose eher untypisch aber möglich. Bei nicht vorhandenen Antikörpertitern ist eine Borreliose jedoch äußerst unwahrscheinlich).

Normalfall Nr.2 (E-Nr.588/91)

Anamnese: (Alter 35 Jahre)

Die Patientin ist Armenierin und leidet seit der Kindheit an Familiärem Mittelmeerfieber. Die aktuelle Aufnahme erfolgte wegen erneuter peripherer Facialisparesie auf der rechten Seite. In der Vorgeschichte ist eine rezidivierende Facialisparesie rechtsseitig beschrieben.

Körperlicher Untersuchungsbefund:

Periphere Facialisparesie rechts mit leichten Kontrakturen und pathologischen Mitbewegungen. Lidschluß war möglich. Ein diskretes Abweichen der Zunge nach rechts konnte inkonstant beobachtet werden. Die Prüfung der Motorik, Koordination und Sensibilität war regelrecht. Insbesondere gab es keinen Anhalt für eine PNP. Im rechten Schultergelenk bestand eine Schmerzhaftigkeit bei der Elevation über 90° mit Ausstrahlung in den Arm. Kein Anhalt für eine internistische Erkrankung in der Aufnahmeuntersuchung, sonographisch fand sich eine leichte Milzvergrößerung. Bei einer ophtalmologischen Konsiliaruntersuchung wurde ein Sicca-Syndrom beidseits diagnostiziert. In der orthostatischen Toleranzprüfung am Kipptisch zeigte sich ein Hypotonus, jedoch kein Hinweis auf eine Dysregulation. Klinisch bestand eine ausgeprägte Orthostasereaktion, wie sie bei Mittelmeerfieber-assoziiierter Amyloidose als Störung des autonomen Nervensystems auftreten kann.

Neurophysiologische Befunde:

Die Untersuchung der sensiblen und motorischen Neurographie der oberen und unteren Extremität enthielt keinen Hinweis auf eine PNP. Die VEP zeigten beidseits leicht verzögerte Latenzen.

Labor:

Die Routineparameter zeigten eine mikrozytäre hypochrome Eisenmangelanämie, die unter Substitution rückläufig war und eine Thrombozytose von 600000/dl. Sonstige Werte unauffällig.

Klinische Diagnose:

Rezidivierende periphere Fazialisparesie rechts unklarer Genese

N.suralis (lichtmikroskopisch):

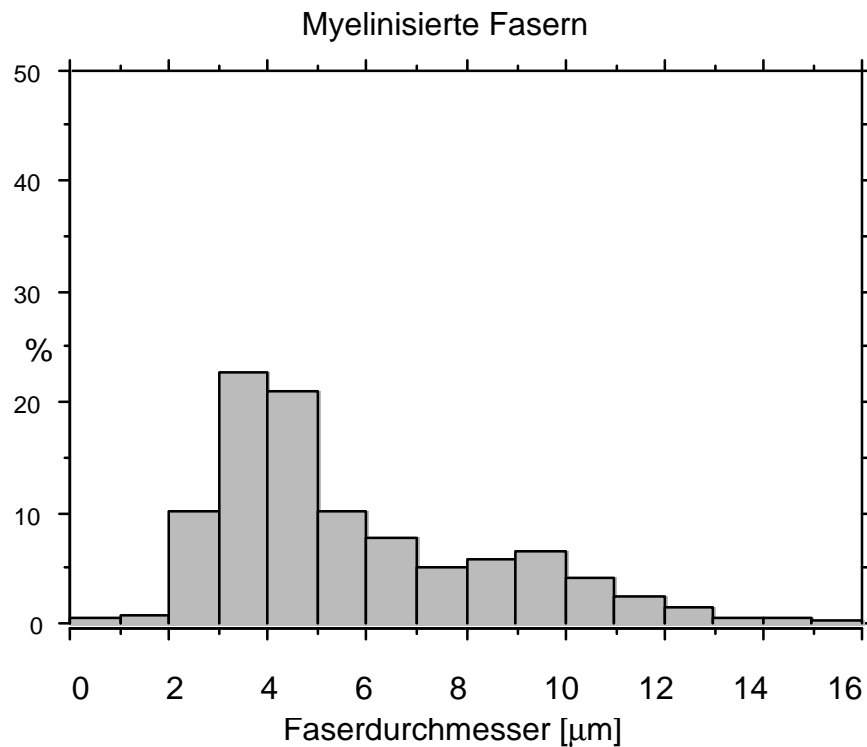
(Die Biopsie erfolgte zum Ausschluß einer bereits eingetretenen Amyloidose, die häufig mit dem Familiären Mittelmeerfieber assoziiert ist und dann zur Schädigung der Hirnnerven, besonders des N. facialis führt.)

Die Präparate sind gequetscht. Infolgedessen ist es zu Myelinverschiebungen gekommen. Einige der Faszikelchen sind intakt. Hier sieht man eine übliche Bemerkung. Färbungen für Kongorot zum Nachweis von Amyloid ist negativ; das zeigt sich auch im polarisierten Licht:

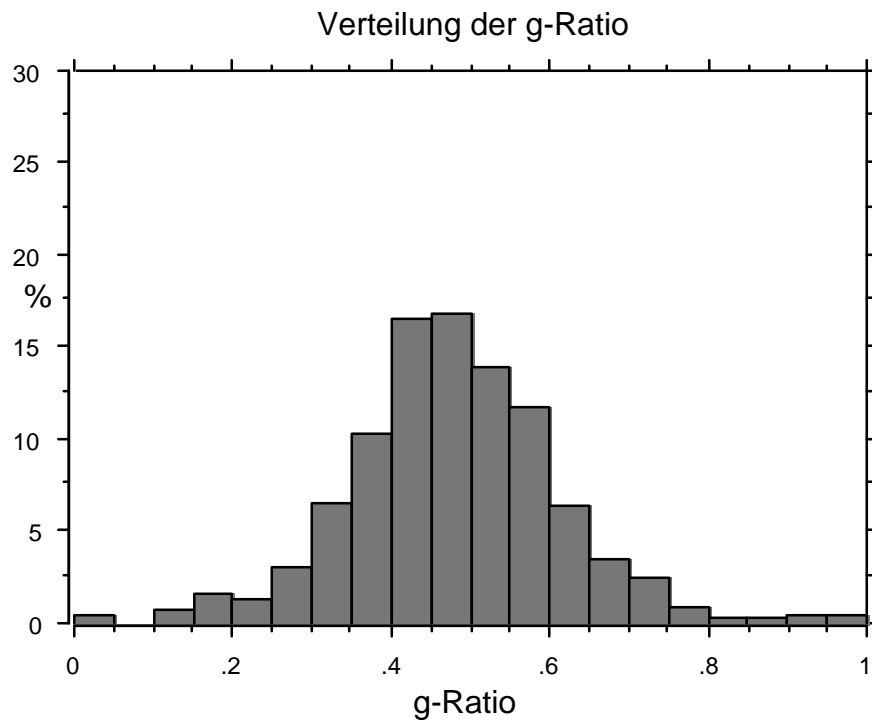
Keine anomale Polarisation. Die in einem Faszikel anzutreffenden dicken Fasern müssen als Artefakt angesprochen werden.

Diagnose: Nerv ohne Auffälligkeiten. Kein Hinweis für Amyloidose.

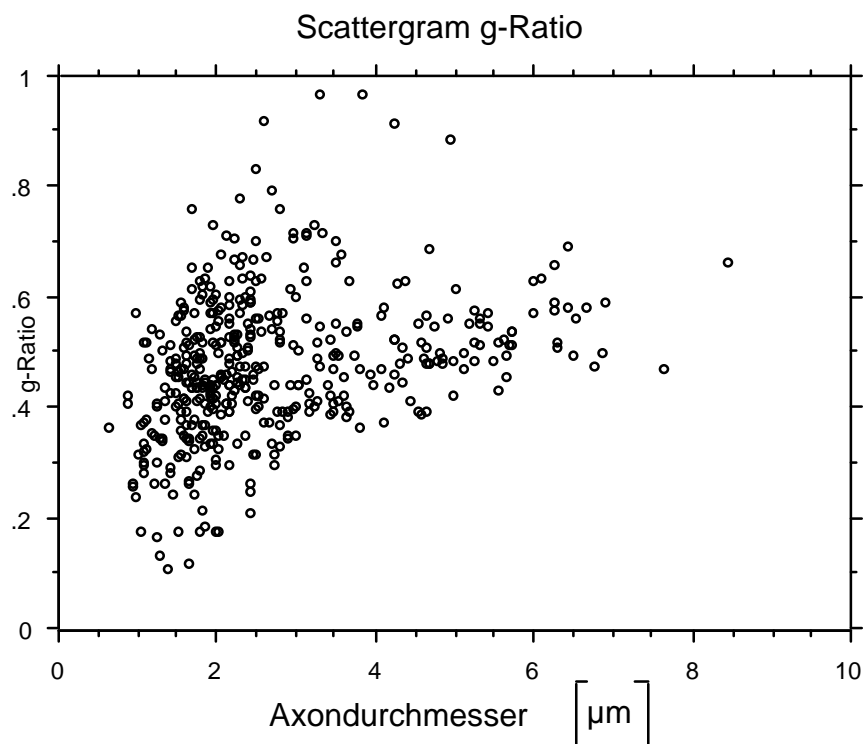
Anzahl myelinisierter Nervenfasern: Im Mittel 7038 Fasern



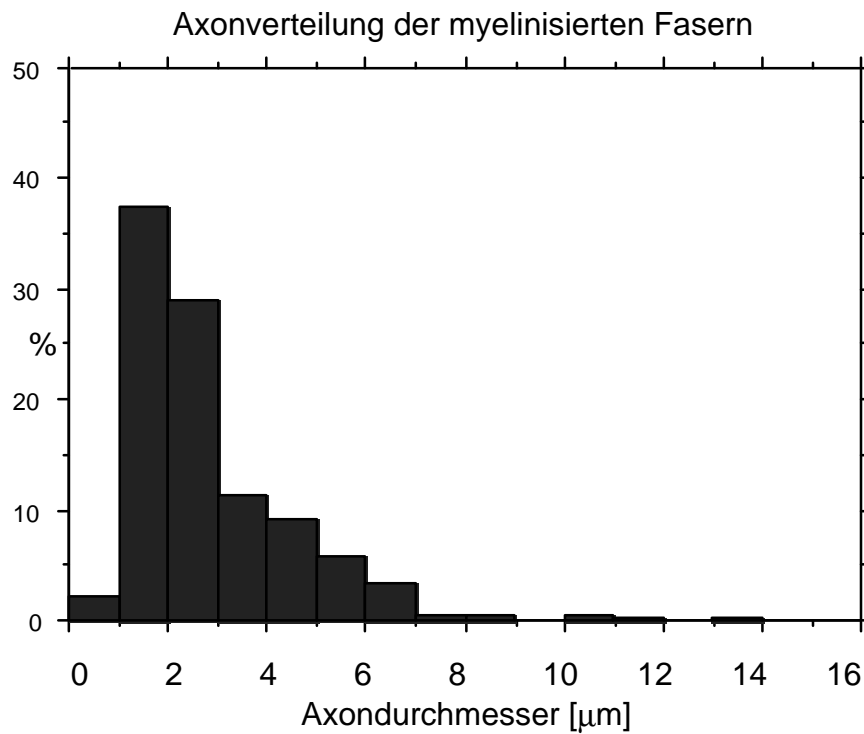
Mit den Angaben aus der Literatur übereinstimmendes normales Histogramm. Der Mittelwert für alle Fasern ist 5,756µm, der für Fasern < 6µm 3,957µm, für Fasern > 6µm 9,107µm.



Die Verteilung der g-Ratio zeigt eine Verschiebung nach links, die durch Quetschartefakte zu erklären ist (siehe lichtmikroskopischen Befund). Der Mittelwert ist 0,508.



Im Scatterdiagramm zeigt sich, daß bei insgesamt gestreuten Werten v. a. die kleinen Fasern eine teils auffällig niedrige, teils hohe g-Ratio haben.



Die Verteilung der Axone ist mehr zu den kleinen Kalibern verschoben als im Normallfall Nr.1, es zeigt sich jedoch kein pathologischer Befund.

Abschließende Beurteilung der qualitativen und quantitativen Untersuchung: Normalbefunde.

Die auffällige g-Ratio könnte durch Quetschartefakte zu erklären sein.

ALS-Fälle Übersicht

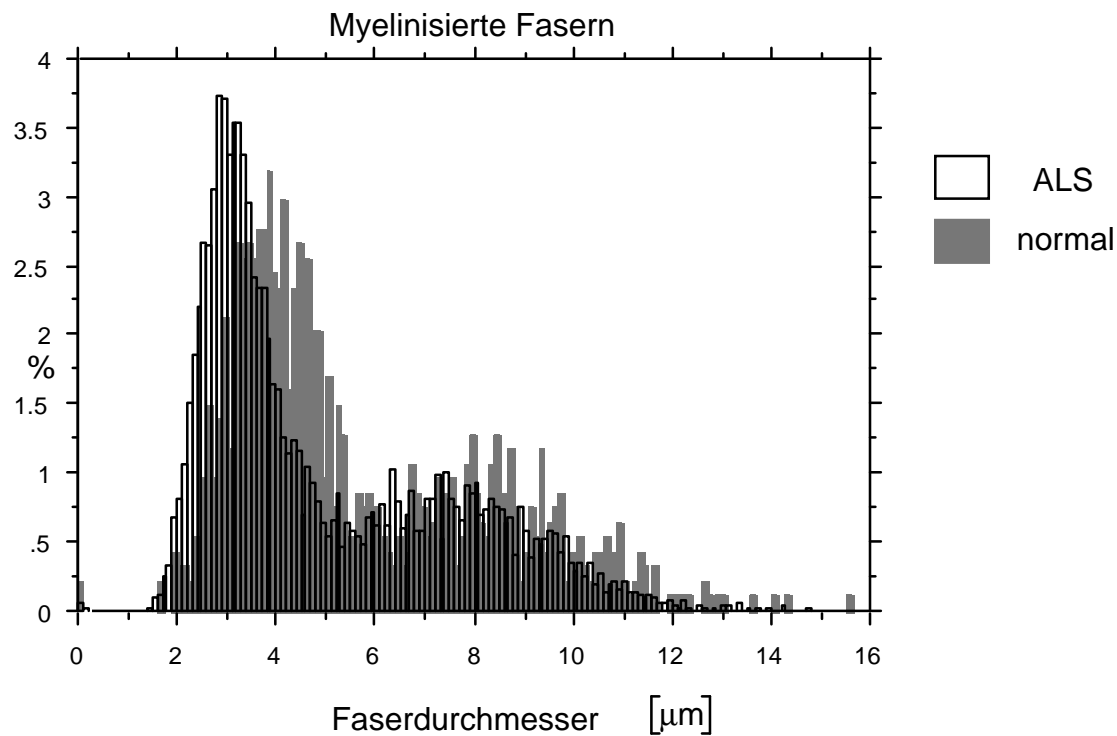
Merkmale \E-Nr.	1158/87	0729/87	1212/91	1223/86	0146/92	0846/88
Alter	49 J.	75 J.	61 J.	58 J.	69 J.	46 J.
Krankheitsdauer	9 Monate	20 Monate	2 Jahre	2 Monate	3 Monate	1 Jahr
Diagnose	ALS	ALS-PUMNS	ALS	ALS	ALS	ALS
Faszikulationen	re. Oberarm	ubiquitär	neurophysiologisch	Schulter/Arm bds.	der Extremitäten	der Extremitäten
Befall 1. mot. Neuron	Tetraspastik, lebh. Reflexe	PSR bds. gesteigert	MER nml., Zwangslachen	lebh. MER	sehr lebh. MER	MER untere Extremitäten linksbetont
Befall 2. mot. Neuron	Atrophien der Armmuskulatur	Atrophien der Armmuskulatur	distalbetonte Atrophien	Atrophien der Armmuskulatur	Schwäche in den Extremitäten	schlaaffe Paraparese
path. Reflexe	bds. pos.	keine	keine	im Verlauf pos.	Babinski re. pos.	Palmo-Mental; Schnauzreflex
bulbäre Symptome	keine	im Verlauf	bulbäre Sprache	standen im Vordergrund	keine	keine
Sensibilitätsstörungen	diskrete Pallhypoästhesie bds.	keine	keine	Hypästhesie bd. Hände	keine	keine
Neurophysiologie	ALS-typisch	ALS-typisch	SSEP pathologisch	DML an den Armen bds. verzögert	ALS-typisch	SNAP Suralis nicht erhältlich, NLG N. tib. herabgesetzt
Muskelbiopsie	ALS-typisch	ALS-typisch	ALS-typisch	ALS-typisch	ALS-untypisch	ALS-typisch
qualitativer Suralisbefund	leichtgradige Veränderungen	altersentsprechend mit Regeneraten	Ausfall der Fasern, Remyelinisierungen	axonale Degeneration mit Demyelinisierung	wenig Remyelinisierung	einige Regenerate
Faseranzahl	6791 mm2	6016 mm2	7884 mm2	7024 mm2	10961 mm2	8497 mm2
Faserverteilung	normal	Linksverschiebung	Linksverschiebung	normal	Linksverschiebung	Linksverschiebung
< 6 µm	normal	Linksverschiebung	Linksverschiebung	normal	Linksverschiebung	Linksverschiebung
> 6 µm	normal	Linksverschiebung	Linksverschiebung	normal	Linksverschiebung	normal
g-Ratio	normal	normal	normal	normal	normal	erhöht
Axondurchmesser	normal	normal	Linksverschiebung	normal	Linksverschiebung	Linksverschiebung

Merkmale \E-Nr.	0643/92	0838/92	0558/94	0682/94	1297/89	0376/96
Alter	32 J.	54 J.	54 J.	66 J.	50 J.	45 J.
Krankheitsdauer	8 Monate	7 Monate	1 Jahr	2 Jahre	1 Jahr	Wochen
Diagnose	ALS	ALS	ALS	ALS-PUMNS	ALS-PUMNS	BP/ALS-PUMNS
Faszikulationen	generalisiert	der Extremitäten	generalisiert	Unterschenkel	Extremitäten	Keine
Befall 1. mot. Neuron	Spastik	lebh. MER	lebh. MER	sehr lebh. MER	sehr lebh. MER	lebh. MER
Befall 2. mot. Neuron	Atrophien Hand-Armmukulatur	generalisierte Atrophie	Atrophien rechter Unterarm	generalisierte Atrophie	generalisierte Atrophie	Handmuskel
path. Reflexe	Babinski bds. pos.	keine	Strümpell-Zeichen links	keine	keine	keine
bulbäre Symptome	keine	bulbäre Sprache	keine	Dysarthrie	keine	fast ausschließlich
Sensibilitätsstörungen	keine	Hypalgesie, Pallhypoästhesie	keine	keine	keine	periorales Taubheitsgefühl
Neurophysiologie	ALS-typisch	mot. prox. Schädigung	SSEP path., sonst typische ALS Bef.	ALS typisch	SSEP path., keine Suralis NLG Antw.	ALS-typisch
Muskelbiopsie	ALS-typisch	ALS-typisch	ALS-vereinbar	ALS-vereinbar	ALS-typisch	ALS-vereinbar
qualitativer Suralisbefund	einige Regenerate	einige Regenerate	mehrere Regenerate	Regenerate	Remyelinisierung	Nervenfaserschäd. vom axonalem Typ
Faseranzahl	8461 mm2	4980 mm2	5345 mm2	7211 mm2	8307 mm2	10288 mm2
Faserverteilung	Linksverschiebung	Linksverschiebung	Linksverschiebung	normal	Linksverschiebung	Linksverschiebung
< 6 µm	Linksverschiebung	Linksverschiebung	Linksverschiebung	normal	Linksverschiebung	Linksverschiebung
> 6 µm	Linksverschiebung	Linksverschiebung	Linksverschiebung	normal	Linksverschiebung	normal
g-Ratio	normal	normal	normal	normal	normal	normal
Axondurchmesser	Linksverschiebung	Linksverschiebung	Linksverschiebung	normal	normal	Linksverschiebung

3.2 Statistische Vergleiche

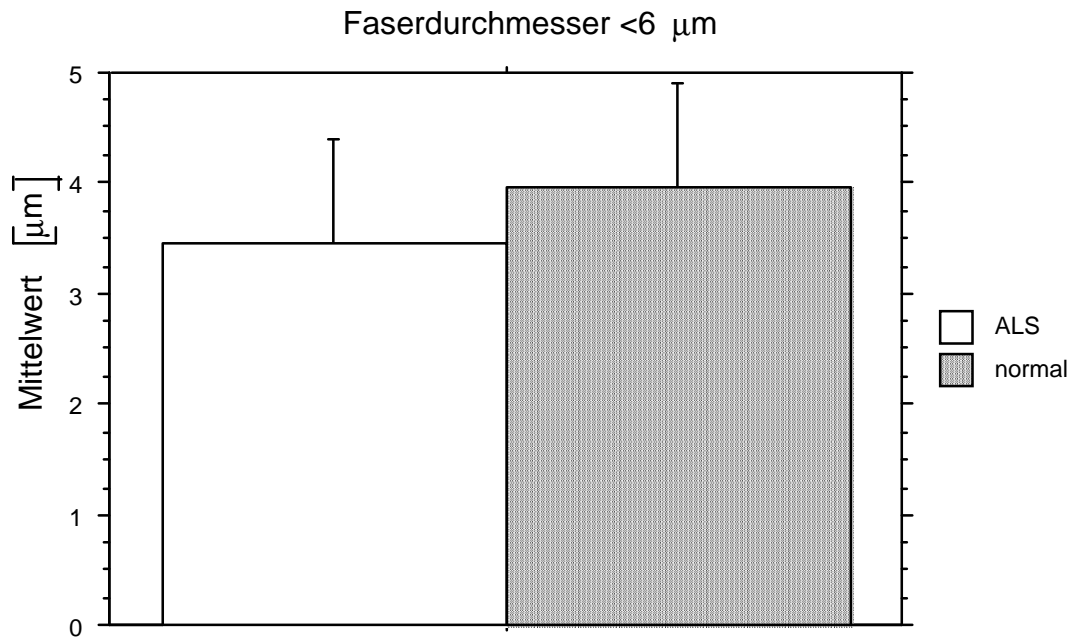
3.2.1 Vergleich Faserdurchmesser von ALS- und Normalfällen

Das folgende Histogramm vergleicht die ALS-Fälle mit den Normalfällen als Kollektive.



Es zeigt sich eine klare Linksverschiebung im Faserdurchmesserhistogramm der ALS-Fälle. Weiterhin ist der erste Gipfel bei den ALS-Fällen höher, der zweite niedriger und es gibt weniger sehr große Fasern. Die ausgeprägten Veränderungen im Bereich der kleinen Fasern lassen sich nicht alleine durch einen Schwund nur von großen Fasern erklären, z.B. durch axonale Atrophie, denn dann müßten in der Population der kleinen Fasern mehr Fasern mit Durchmessern von ca. 4-6 μm vorhanden sein.

Um die Veränderungen der einzelnen Fasertypen grob beschreiben zu können, bietet sich eine Aufteilung in zwei Gruppen an, es wurden $6\mu\text{m}$ als Trennlinie gewählt. Die Standardabweichungen sind durch Striche auf den Säulen dargestellt.



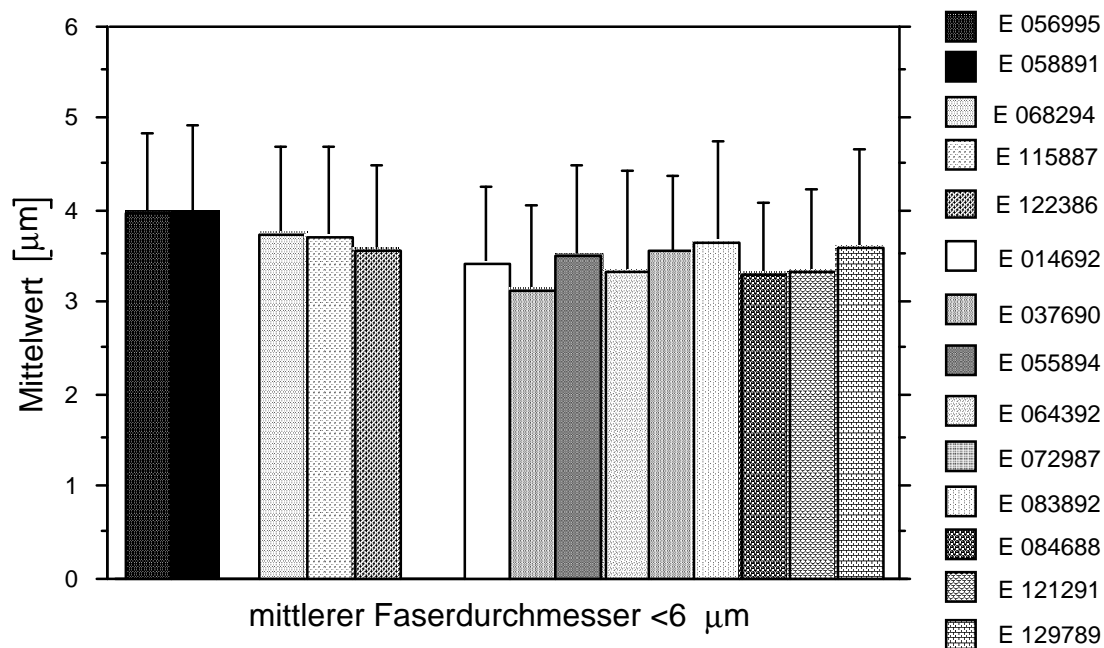
Hier zeigt sich ein deutlicher Unterschied zwischen den Mittelwerten der beiden Kollektive, numerisch auch unten dargestellt.

	Faserdurchmesser		
	insgesamt	ALS	normal
Mittelwert	3,528 μm	3,459 μm	3,971 μm
Standartabweichung	0,961 μm	0,948 μm	0,922 μm
Anzahl	4462	3854	608

Da die vorliegenden Daten nicht normalverteilt waren, wurde nachfolgende statistische Untersuchungen mit dem verteilungsfreien Mann-Whitney U-Test bearbeitet; der Test spricht auf Unterschiede in der Zentraltendenz an. Dabei ergab sich ein signifikanter Unterschied ($P < 0,0001$).

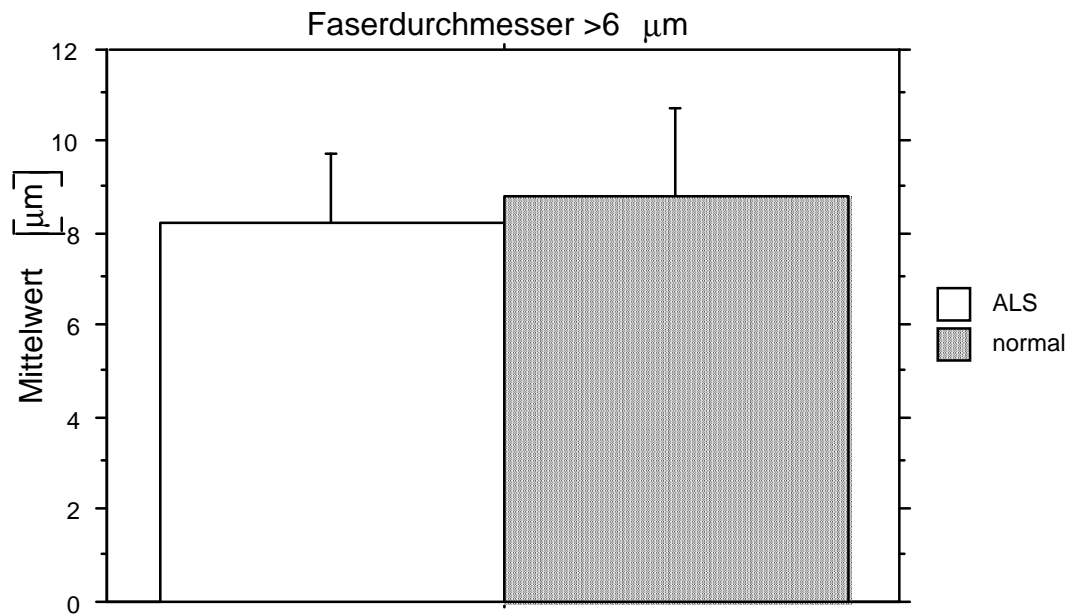
Da der U-Test von Mann und Whitney keine Aussagen macht über die Richtung der Veränderungen, ist es sinnvoll, sich die einzelnen Kollektive und Fälle in Säulendiagrammen anzuschauen um Aussagen über die Art der Veränderungen machen zu können.

In dem folgendem Säulenhistogramm sind alle Fälle einschließlich der Normalfälle einzeln dargestellt, hier die Faserdurchmesser $< 6 \mu\text{m}$.



Es zeigt sich eine sehr exakte Übereinstimmung der Normalfälle (E-0569/95 und E-0588/91). Alle ALS-Fälle haben niedrigere Mittelwerte, auch die nicht signifikant unterschiedlichen Fälle (E-0682/94, E-1158/87, E-1223/86), die quantitativ noch als normal zu bewerten waren!

Im folgenden werden die Fasern $>6\text{ }\mu\text{m}$ verglichen. Die Striche über den Säulen geben wiederum die Standardabweichungen an.



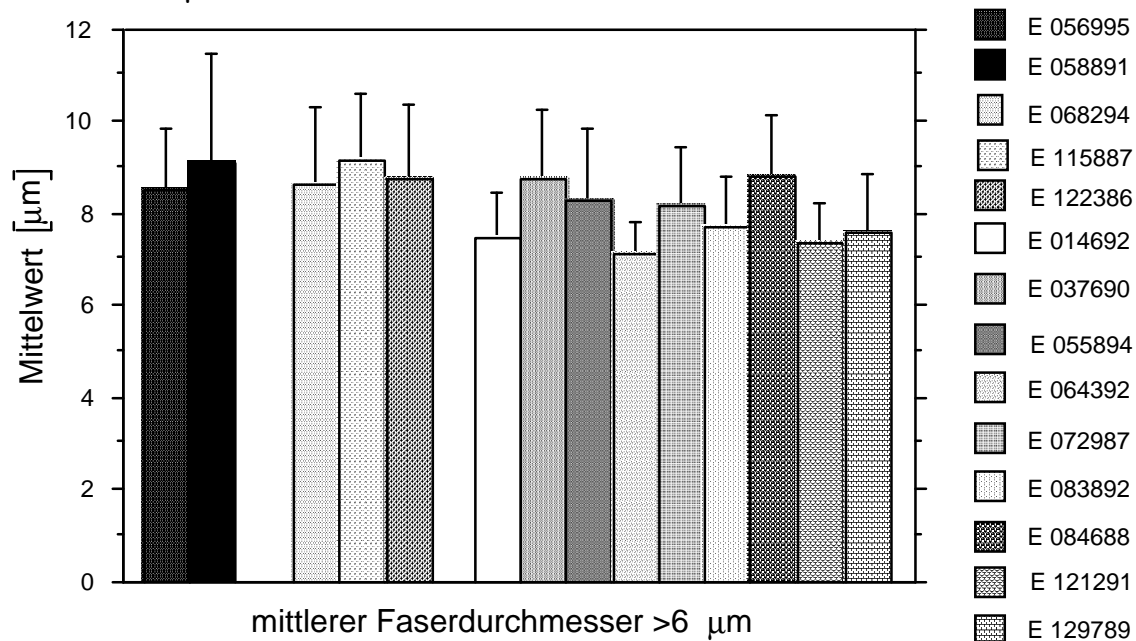
Es zeigt sich wiederum ein deutlicher Unterschied zuungunsten der ALS-Fälle. Auffallend ist, daß der Unterschied nicht so groß ist, wie bei den Fasern $<6\text{ }\mu\text{m}$.

	Faserdurchmesser		
	total	ALS	normal
Mittelwert	8,330 μm	8,243 μm	8,795 μm
Standartabweichung	1,585 μm	1,493 μm	1,944 μm
Anzahl	2083	1752	331

„

Auch hier zeigt der statistische Vergleich durch den Mann-Whitney U-Test einen signifikanten Unterschied in der Zentraltendenz an ($P < 0,0001$).

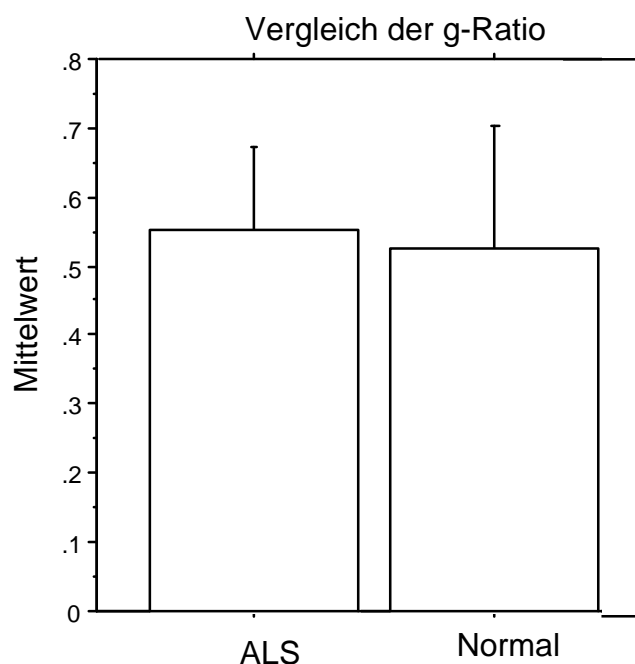
Hier die Darstellung aller Fälle, einschließlich der Normalfälle (E-0569/95 und E-0588/91), die Fasern $>6 \mu\text{m}$ betreffend.



Es zeigt sich erwartungsgemäß eine größere Streuung bei den großen Fasern, allerdings sind hier die als quantitativ noch normal befundenen ALS-Fälle (E-0682/94, E-1158/87, E-1223/86) nicht sehr unterschiedlich gegenüber den Kontrollfällen (E-0569/95, E-0588/91).

3.2.2 Vergleich der g-Ratio von ALS- und Normalfällen

Das folgende Säulendiagramm vergleicht die Mittelwerte der g-Ratio von ALS- und Normalfällen. Der auf den Säulen angebrachte Strich zeigt die Standardabweichung an.

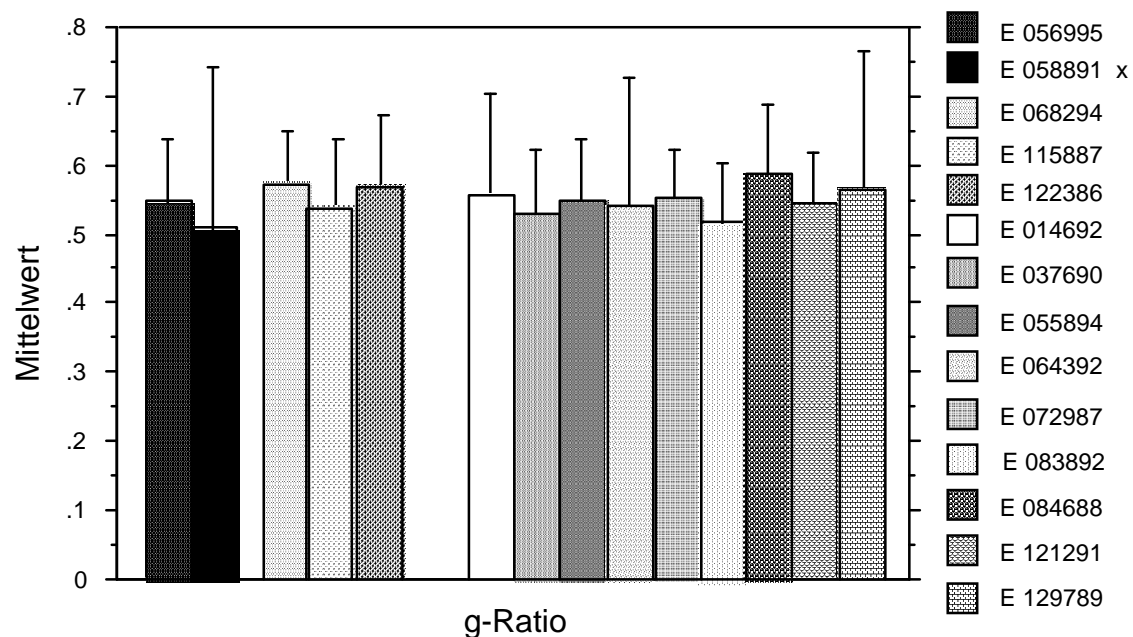


Es zeigt sich eine Tendenz zu höheren g-Ratio bei den ALS-Fällen, also dünneren Markscheiden, im Folgenden numerisch angegeben.

	g-Ratio total	ALS	normal
Mittelwert	0,548	0,552	0,527
Standartabweichung	0,132	0,122	0,178
Anzahl	6545	5606	939

Diese Tendenz ist statistisch signifikant, es muß aber bei der Interpretation der Ergebnisse die hohe Standardabweichung bei den Normalfällen berücksichtigt werden.

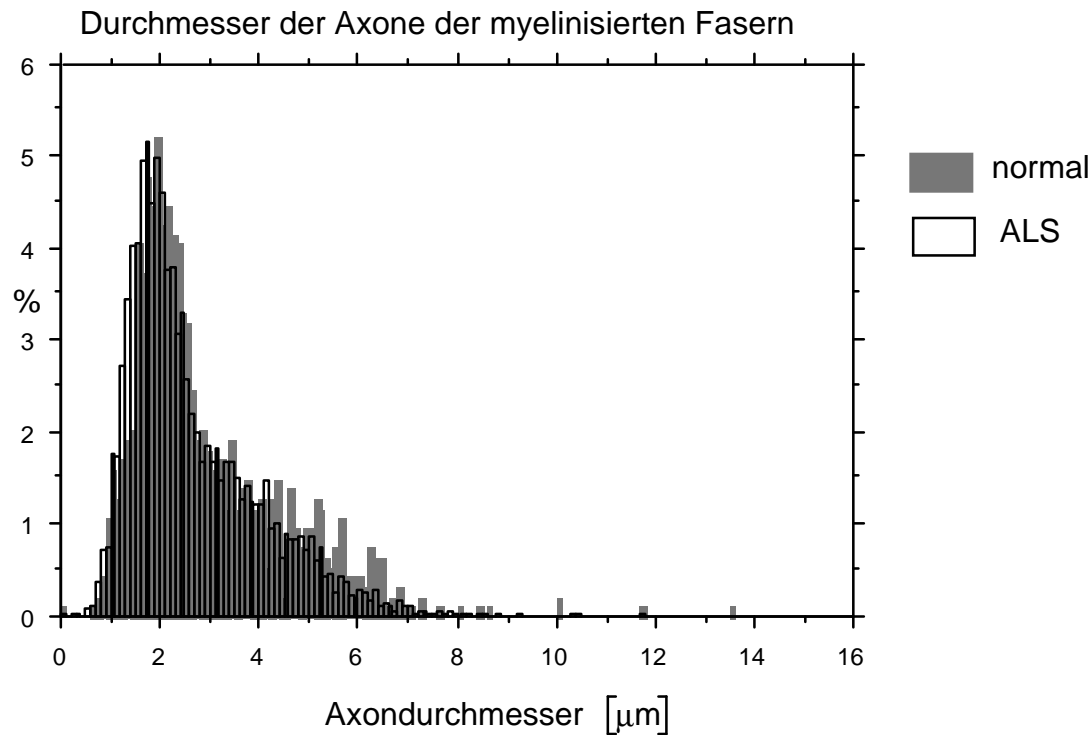
Wiederum die Darstellung der einzelnen Fälle einschließlich der Normalfälle (E-0569/95 und E-0588/91).



Die Normalfälle sind mit den ersten beiden Säulen repräsentiert, die als quantitativ noch normal befundenen Fälle sind in den drei nächsten Säulen abgebildet.

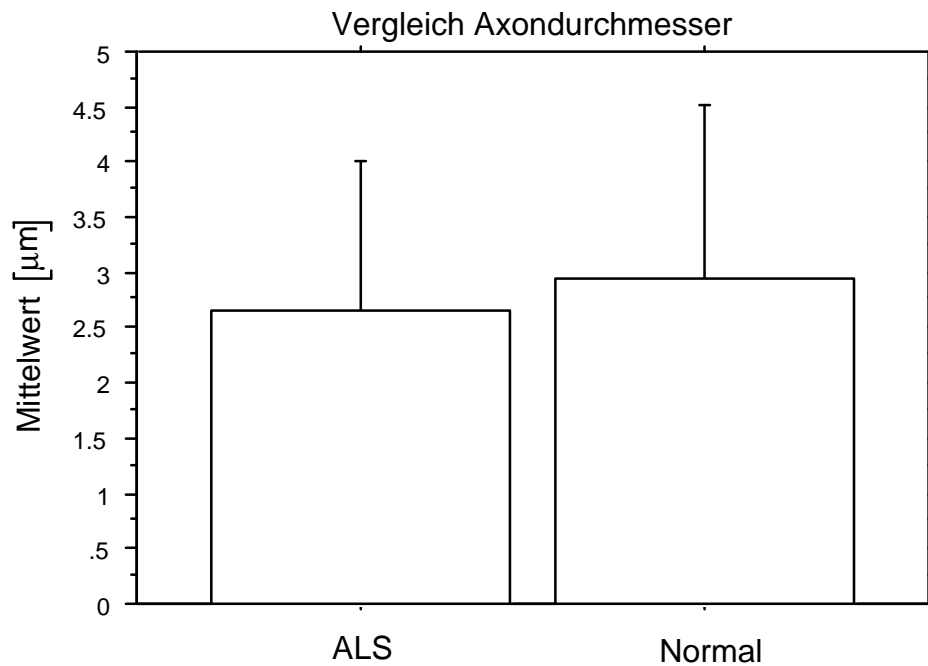
Auffallend hier, daß einer der Normalfälle (x) die niedrigste g-Ratio hat, was möglicherweise durch Quetschungsartefakte an den Fasern bedingt ist. Es zeigt sich in den Einzelfällen keine klare Tendenz der Veränderungen. Auch das könnte ein Hinweis darauf sein, daß es sich bei den Veränderungen um eine Mischung von axonaler Atrophie und vermehrtem Vorkommen von Regeneraten handelt. Andererseits ist der Vergleich der g-Ratien als Vergleich eines Parameters nicht so sensitiv in der Aufdeckung leichter pathologischer Prozesse wie der Vergleich von Faserhistogrammen. Insgesamt ergibt sich jedoch eine statistisch signifikante Tendenz zu höheren g-Ratien, also dünneren Markscheiden pro Axondurchmesser.

3.2.3 Vergleich Axondurchmesser von ALS- und Normalfällen



In der Überlagerung der unimodalen Histogramme zeigt sich eine leichte Linksverschiebung.

Im folgenden das Säulendiagramm, das ALS-Fälle mit Normalfällen vergleicht. Die auf den Säulen angebrachten Striche stellen die Standardabweichungen dar.

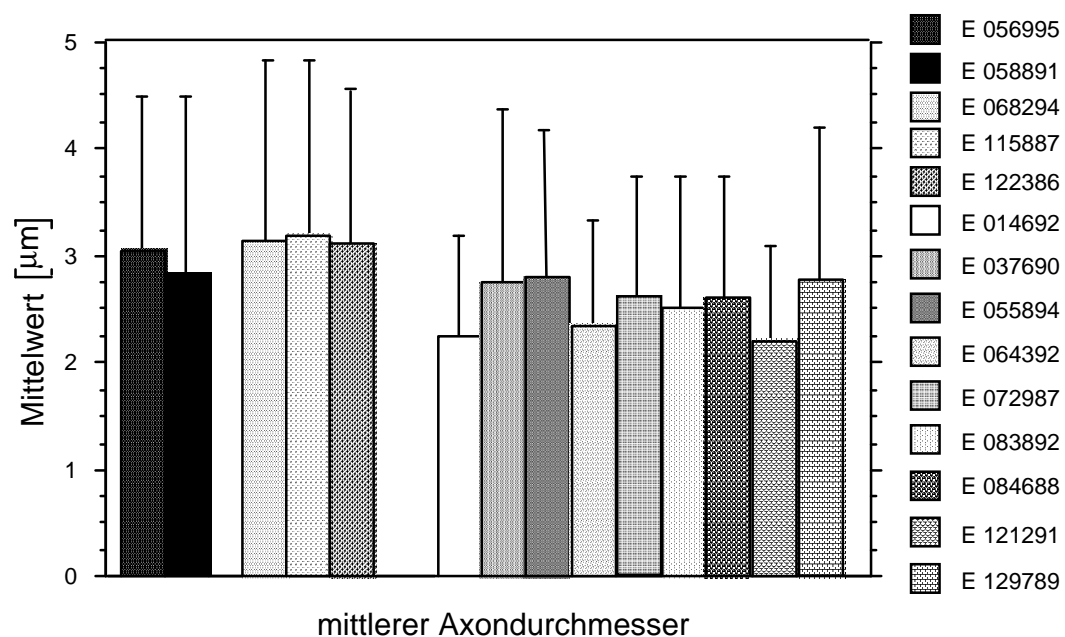


Es zeigt sich ein Unterschied der Axondurchmesser zuungunsten der ALS-Fälle, unten auch numerisch dargestellt.

	Axondurchmesser		
	total	ALS	normal
Mittelwert	2,707 μm	2,668 μm	2,940 μm
Standartabweichung	1,376 μm	1,338 μm	1,565 μm
Anzahl	6545	5606	939

Wiederum ist der Unterschied statistisch signifikant, aber auch hier haben die Normalfälle eine hohe Standardabweichung.

Im folgenden Säulendiagramm werden alle Fälle einschließlich der Normalfälle (E-0569/95 und E-0588/91) einzeln aufgeführt.



Auffallend auch hier ein deutlicher Unterschied der Normalfälle (E-0569/95 und 0588/91) untereinander. Erwartungsgemäß haben die quantitativ noch normalen ALS-Fälle (E-0682/94, E-1158/87 und E-1223/86) fast gleich große Säulen, während alle anderen Fälle deutlich kleinere Säulen haben.

4. Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Befunde

In den **qualitativen** licht- und elektronenmikroskopischen Untersuchungen der sensiblen Nerven waren leichte axonale pathologische Veränderungen in Form von Regeneraten und Büngner'schen Bändern sichtbar. Zusätzlich fanden sich Myelophagen, vereinzelt Zwiebelschalenbildung und zu dünn bemarkte Nervenfasern als Zeichen der Demyelinisierung. Da die Untersuchungen an Querschnittspräparaten und nicht an Zupfpräparaten ("teased fibers") durchgeführt worden sind, kann bei den De- und Remyelinisierungen nicht mit absoluter Sicherheit zwischen fokaler und segmentaler Demyelinisierung unterschieden werden. Bei dem geringen Ausmaß der Schädigungen, zusammen mit dem Fehlen von ausgeprägten Anzeichen für eine Schädigung der Schwann'schen Zellen, weisen die Ergebnisse der qualitativen Untersuchungen der vorliegenden Arbeit darauf hin, daß bei der ALS am sensiblen Nerven im wesentlichen eine primär axonale oder neuronal/axonale Schädigung vorliegt. Anzeichen für akute Demyelinisierungen treten hinter den Zeichen der chronischen axonalen Schädigung zurück und sind daher sekundär ausgelöst.

Auch die **quantitativen** morphometrisch erhobenen Befunde zeigen, daß pathologische Veränderungen nicht sehr ausgeprägt und variabel sind. So ist es bemerkenswert, daß drei der in dieser Studie untersuchten Patienten morphometrisch Normalbefunde aufwiesen. Bei zwei dieser drei Patienten (Fall Nr. 1 E-1158/87 und Fall Nr. 4 E-1223/86) ist ebenso der qualitative Befund, bis auf leichte Hinweise auf Regeneration, unauffällig, bei dem dritten Patienten (Fall Nr. 10 E-0682/94) lagen jedoch qualitativ Zeichen für eine akute Demyelinisierung vor. Die zwei erstgenannten Patienten hatten einen Krankheitsverlauf von weniger als einem Jahr, beim dritten Patienten ist klinisch ein "benigner" Verlauf beschrieben worden. Dieser Befund könnte auf einen Zusammenhang zwischen Krankheitsdauer und Affektion des sensiblen Systems bei ALS hinweisen oder aber die Heterogenität der Erscheinungsformen dieser Erkrankung untermauern.

Die numerische Nervenfaserdichte ist bei fast allen Fällen zwar noch normal, aber meistens im unteren Normbereich angesiedelt.

Alle Histogramme haben ein weitgehend normales bimodales Verteilungsmuster der Faserdurchmesser und nicht, wie bei manchen HMSN, eine unimodale Verteilung. Es ist jedoch vor allem ein Schwund der großen Fasern, der auch schon in den qualitativen Befunden auffällt, zu erkennen. Weiterhin fand sich eine deutliche Linksverschiebung der Gesamtverteilung der Durchmesser der myelinisierten Fasern zu den kleineren Werten hin. Dabei wurde klar, daß die kleineren Fasern von der Verteilungsverschiebung häufiger und massiver betroffen waren als die großen Fasern, was durch die konstantere und stärkere Linksverschiebung des ersten Gipfels sichtbar wurde. Daß die Verteilungsverschiebung die

kleineren Fasern stärker als die Größeren betrifft, ist schon deshalb ein markanter Befund, da die Position des zweiten Gipfels in der Altersverteilung normalerweise variabler, während die des ersten konstanter ist. Dies ist wichtig, da die Kontrollfälle (n=2) natürlich nur ein enges Altersspektrum umfassen und insbesondere die höchsten Altersstufen nicht beinhalten. Somit ist die Verschiebung des ersten Gipfels der myelinisierten Fasern gegenüber individuellen Unterschieden relativ stabil und scheint ein eindeutiges Zeichen für eine ALS assoziierte Nervenschädigung zu sein. Auch bei den oben erwähnten ALS-Fällen, die keinen pathologischen Befund am Nervus suralis aufwiesen, zeigte sich eine Linksverschiebung der Histogramme der Faserdurchmesser, die allerdings statistisch nicht signifikant war. Bei der Interpretation der Linksverschiebungen des ersten Gipfels in den Histogrammen der myelinisierten Fasern ist zu bedenken, daß diese nicht durch einen Ausfall der großen Fasern zustande kommen können, da dann eher mit einer relativen Erhöhung des ersten Gipfels statt einer Linksverschiebung zu rechnen wäre. Dies weist auf eine höhere Zahl von kleinen Fasern hin, was wiederum das Vorkommen von Regeneraten und remyelinisierten Fasern widerspiegeln könnte, die qualitativ in der Elektronenmikroskopie nachweisbar waren. Zusätzlich kann auch ein gewisses Maß an axonaler Atrophie zu der beobachteten Linksverschiebung beigetragen haben.

Betrachtet man nur die Axone, ohne die Dicke ihrer Myelinscheiden zu berücksichtigen, sind die Veränderungen hinsichtlich einer Linksverschiebung weniger offensichtlich, gehen aber in dieselbe Richtung. Daß die Verschiebungen undeutlicher sind, liegt auch daran, daß die normale Axonverteilung schon weniger ausgeprägt bimodal und damit weniger gespreizt als die Myelinfaserverteilung ist und damit geringere Abweichungen zu erwarten sind.

Veränderungen hinsichtlich der g-Ratio waren im Patientengut uneinheitlicher. Dennoch zeigte sich bei den untersuchten ALS-Fällen insgesamt eine Tendenz zu höheren g-Ratien, was auf das vermehrte Vorkommen von De- und Remyelinisierungen und Regeneraten hinweist.

Ein Nebeneinander von Nervenbiopsien mit erhöhten und verminderten g-Ratien wäre unter der Hypothese des Vorliegens einer axonalen Schädigung, die zur axonalen Atrophie und sekundärer Demyelinisierung führt, auch nicht ungewöhnlich. In diesem Falle würden die atrophierten Fasern zuerst eine niedrige g-Ratio aufweisen, bei sekundärer Demyelinisierung und Remyelinisierung eine hohe g-Ratio (Jacobs und Love 1985). Dazu müßten allerdings die Standardabweichungen der g-Ratios der ALS-Fälle erhöht sein, was sich hier nicht nachweisen ließ. Eine unterschiedliche Beteiligung der beiden Fasertypen an diesen Veränderungen ist in den Scatterdiagrammen nicht nachzuvollziehen, auch die nach Fasertypen getrennt durchgeführte vergleichende Statistik zeigte keine andere Ausprägungen der Veränderungen hinsichtlich der g-Ratien. Dies wäre zu erwarten, wenn die Linksverschiebung des ersten Gipfels vor allem durch Regenerate und Remyelinisierungen zu erklären wäre, die g-Ratien der kleinen Fasern müßte dann eine stärkere Tendenz zu höheren Werten haben. Problematisch war der statistische Vergleich jedoch insofern, als die

Normalfälle sich schon hinsichtlich ihrer g-Ratien und ihrer Axondurchmesser signifikant voneinander unterscheiden.

Hier kurzgefaßt die wichtigsten Befunde:

1. Die qualitativen Untersuchungen zeigen leichte Zeichen der chronischen axonalen Schädigung in Form von Axonveränderungen und Regeneraten.
2. In 3 von 12 Fällen fand sich morphometrisch ein Normalbefund, bei zwei von diesen drei Fällen auch qualitativ.
3. Die numerische Nervenfaserdichte war normal, aber meistens im unteren Bereich zu finden.
4. Die Fasertypenhistogramme zeigten bei allen Fällen eine Linksverschiebung mit deutlicherer Verschiebung des ersten Gipfels. Die größten Fasern sind oft nahezu verschwunden.
5. Auch die qualitativ als normal befundeten ALS-Fälle zeigen eine Linksverschiebung ihrer Fasertypenhistogramme, jedoch ohne statistische Signifikanz im Vergleich zu den Normalfällen.
6. Die Verteilung der Axondurchmesser ist, wenn auch weniger ausgeprägt, nach links verschoben.
7. Die g-Ratien der meisten Fälle sind tendenziell zu größeren Werten verschoben.

In der **Zusammenschau** sprechen die Befunde dafür, daß die ALS sich durch ein vermehrtes Vorkommen von Regeneraten, remyelinisierten Fasern evtl. in Kombination mit axonaler Atrophie und Verlust der größeren Fasern, im Nervus suralis auszeichnet.

4.2 Bewertung der Ergebnisse hinsichtlich methodischer Probleme

4.2.1 Auswahl des Patientenguts

Da es sich hier nicht um eine Studie handelt, in der Patienten unter vorbestimmten Auswahlkriterien biopsiert wurden, konnte auf die Auswahl der Patienten kein Einfluß genommen werden. Die Entscheidung, ob eine N. suralis-Biopsie durchgeführt wurde, oblag den behandelnden Ärzten. Die Neigung, mit der die Indikation zur Biopsie in den einzelnen Fällen gestellt wurde, unterscheidet sich sicherlich von Klinik zu Klinik. Dabei sind mehrere Punkte abzuwägen, wie z. B. das Narkoserisiko, die als Residualzustand bleibende Sensibilitätsstörung, eventuelle Wundheilungsstörungen u.s.w..

Darüber hinaus ist ALS primär eine Diagnose, die sich auf klinische Kriterien stützt. Allerdings ist die ALS eine so schwerwiegende Erkrankung mit sehr schlechter Prognose, daß sich, unter der Vorstellung, alle differentialdiagnostischen Möglichkeiten auszuschöpfen, die Risiken relativieren. Die Nerv- Muskelbiopsie wird differentialdiagnostisch v. a. dann in Erwägung gezogen, wenn Sensibilitätsstörungen auffallen. Es ist anzunehmen, daß das hier untersuchte Patientenkollektiv einen besonders hohen Anteil an ALS-Patienten mit

Sensibilitätsstörungen beinhaltet und daher nicht notwendigerweise repräsentativ für alle ALS Patienten ist. Die Verdachtsdiagnose lag jedoch in allen Fällen vor.

Patienten, bei denen Hinweise auf Risikofaktoren für eine Polyneuropathie jedweder Genese vorlagen, wurden aus der Untersuchung ausgeschlossen, um sicherzustellen, daß die Nervenschädigung nur mit der ALS in Verbindung gebracht werden konnten. Allerdings unterscheiden sich die bisher bei ALS beschriebenen Sensibilitätsstörungen von denen bei einer Polyneuropathie: Die Beschwerden sind oft einseitig, treten nur am Anfang der Erkrankung auf und bestehen nicht in strumpfförmigen, distal betonten beidseitigen Parästhesien, die typisch für Polyneuropathien mannigfaltiger Ätiologien sind. Nichtsdestotrotz bewirkten die gesetzten Kriterien, daß ein Patient (Fall Nr.8), der klinisch Sensibilitätsstörungen hatte, die vom üblichen Erscheinungsbild der bei ALS anzutreffenden abwichen und eher typisch für polyneuropathische Beschwerden waren, einbezogen wurde. Bei den morphometrischen Ergebnissen dieses Patienten ergibt sich kein grundlegender Unterschied zu den anderen Patienten, es besteht auch in diesen Fällen eine Linksverschiebung der Fasertypenverteilung und die Faserdichte ist mit 4980 Fasern pro mm² außergewöhnlich niedrig.

Wichtig war es, Sensibilitätsstörungen weder als Ausschluß- noch als Einschlußkriterium zu verwenden, da eine morphologische Beteiligung des N. suralis bei ALS nicht zwingend mit klinisch evidenten Sensibilitätsstörungen in Beziehung stehen muß. Dadurch ging es in der vorliegenden Untersuchung in der ersten Linie um eine pathomorphologisch nachweisbare Beteiligung des sensiblen peripheren Nerven und nicht um die Frage, ob es Sensibilitätsstörungen bei ALS gibt.

Schwieriger gestaltete sich die Auswahl des Normalkollektivs. Hier mußten einerseits qualitativ normale histologische Befunde vorliegen, andererseits konnten Fälle, bei denen trotz normaler histologischer Beurteilung z.B. die elektrophysiologischen Untersuchungen leichte pathologische Befunde lieferten, nicht untersucht werden, da leichte pathologische Veränderungen nicht auszuschließen sind. Dadurch ist natürlich der Zugriff auf ein relevantes Normalkollektiv nur sehr schwer möglich, da ja Biopsien nur bei Kranken durchgeführt werden. So hatte einer der Normalfälle in der Anamnese einen Zeckenbiß mit darauffolgenden Erythema migrans, das antibiotisch behandelt worden war. Eine leichte lymphozytäre Pleozytose sprach in diesem Fall für eine entzündliche Erkrankung. Da jedoch klinisch kein Anhalt für eine Erkrankung des peripheren Nervensystems bestand, konnte dieser Fall als Normalfall untersucht werden. Außerdem waren Untersuchungen hinsichtlich Antikörper gegen Borrelien im Serum wie Liquor negativ, was eine Borreliose sehr unwahrscheinlich machte. Die Tatsache, daß die beiden Normalfälle weibliche, während alle ALS-Patienten männlich sind, konnte in Kauf genommen werden, da bisher von keinen geschlechtsspezifischen Unterschieden in der Morphometrie des N. suralis berichtet worden ist.

Da nur bei 30% der Patienten mit Polyneuropathien eine Ursache gefunden wird und Polyneuropathien häufig sind (PNP-Prävalenz 40/100000 Einwohner im Gegensatz zu 4,3/100000 bei ALS), ist eine Koinzidenz von diesen zwei Erkrankungen nicht auszuschließen, mathematisch jedoch sehr unwahrscheinlich (1,72/100 Millionen). Allerdings wäre eine solche Koinzidenz bemerkenswert und könnte auf einen gemeinsamen, dann nicht zufälligen, pathologischen Prozeß als Ursache hinweisen. Wichtig sind in diesem Zusammenhang Beobachtungen, die besagen, daß die pathologischen Veränderungen, die am N. suralis von ALS-Patienten vorliegen, sich im Prinzip nicht von den Veränderungen unterscheiden, die am motorischen Nerven der ALS-Patienten gefunden werden (Kawamura et al. 1981, Bradley et al. 1983). Dies ist auch bei den vorliegenden Fällen gegeben, es gab keinen Fall, der für ALS untypische Veränderungen, denkbar wären z.B. entzündliche Infiltrate oder ausgeprägte Demyelinisierungen mit Zwiebelschalenbildung, aufwies.

Um die Fälle von Suralisbiopsien zu ermitteln, die von Patienten mit ALS stammten, wurden die Biopsien gesammelt, die in der Diagnosekartei des Edinger-Instituts unter der Diagnose ALS oder als vereinbar mit ALS abgelegt waren. Es zeigte sich, daß, falls zusätzlich eine Muskelbiopsie vorhanden war, die Befunde immer dann als kompatibel mit einer ALS angesehen wurden, wenn ein netzförmiges Verteilungsmuster der atrophischen Muskelfasern vorhanden war. Fälle, in denen ganze Faszikel nur noch aus atrophischen Fasern bestanden, zusammen mit einer ausgeprägten Fasertypengruppierung, wurden eher spinalen Muskelatrophien zugerechnet. Der diesem diagnostischen Vorgehen zugrunde liegende Gedanke ist der, daß das letztere histologische Bild eher einem sehr langsam fortschreitendem neurogenem Prozeß entspricht, bei dem noch gesunde Neurone die Möglichkeit hatten, durch Aussprossung von Kollateralen denervierte Muskelfasern mitzuinnervieren. Andererseits sind dann aber schon ganze Faszikel, die nur noch von einer motorischen Einheit versorgt wurden, nach deren Absterben nicht mehr innerviert. Dieses Bild wird bei der spinalen Muskelatrophie angetroffen, da die Patienten zum Zeitpunkt der Biopsie schon an einem langsamen kontinuierlich fortschreitenden pathologischen Prozeß leiden, der z. T. durch kollaterale Innervation kompensiert ist. Bei diesem Vorgehen wird die spinale Muskelatrophie nicht genetisch, sondern durch den langen Zeitraum des Krankheitsverlaufs definiert. Dagegen weist das netzförmige Verteilungsmuster der atrophischen Fasern, oft ohne ausgeprägte Fasertypengruppierung, eher auf relativ frische Denervationen und einen schnell verlaufenden pathologischen Prozeß hin, bei dem noch keine oder keine ausreichende Aussprossung kollateraler Neurone stattgefunden hat. Dem entspricht die Beobachtung, daß bei ALS nur in ca. 30% der Fälle Fasertypengruppierungen gefunden werden. Allerdings kann der Endzustand dieses Prozesses auch in einer Atrophie des gesamten Faszikels münden.

Dieses nur durch die Erkrankungsgeschwindigkeit definierte Vorgehen führt natürlich zu einem Überlappungsbereich zwischen spinalen Muskelatrophien, den unter progressiven Muskelatrophien zusammengefaßten Erkrankungen und spinalen Formen der ALS, also ALS-Formen mit langsamem Verlauf und vornehmlichen Symptomen des zweiten Motoneurons.

Auch wäre es denkbar, das "typische" histologische Bild einer spinalen Muskelatrophie anzutreffen, wenn bei einem relativ schnellen Verlauf einer ALS Erkrankung, mit ausgeprägter Fähigkeit zur Reinnervation der peripheren Nerven, erst spät im Krankheitsverlauf biopsiert würde. Es wurde den behandelnden Ärzten überlassen, durch weitere Verlaufsbeobachtungen die endgültige Diagnose zu stellen.

Aus dem Vorhergesagtem folgert, daß ein netzförmiges Verteilungsmuster eine ALS zwar wahrscheinlicher macht, aber vollständig atrophe Faszikel eine ALS nicht ausschließen. Daraus ergibt sich, daß ALS Fälle mit langsamen Verlauf oder spätem Biopsiezeitpunkt möglicherweise keine Berücksichtigung in der vorliegenden Untersuchung fanden, da sie diagnostisch aufgrund der Muskelbiopsie vermutlich nicht als ALS eingestuft wurden. Gerade unter der Fragestellung der Korrelation von Krankheitsdauer und Sensibilitätsstörungen wären Fälle mit langsamen Krankheitsverlauf und spätem Biopsiezeitpunkt allerdings interessant gewesen. Weiterhin unterstreichen diese Überlegungen, wie wichtig die neuerdings unternommenen Anstrengungen hinsichtlich einer Neudefinition der Krankheitsbegriffe (s. Einleitung), auch unter Einbeziehung immunologischer und genetischer Untersuchungen, ist.

Die Diagnosen der Fälle wurden in der vorliegenden Arbeit in ALS und ALS-PUMNS unterteilt. Für die Fälle mit ALS und ALS-PUMNS mit bulbärer Beteiligung besteht kein Zweifel, daß es sich hier um sichere ALS Fälle handelt. Bei den Patienten mit ALS-PUMNS bestand entweder der zusätzliche Verdacht auf bulbäre Beteiligung oder spastische Zeichen, insgesamt kann aber in mindestens einem Fall (Fall Nr.10 E-0682/94) nicht mit Sicherheit von einer ALS assoziierten Erkrankung ausgegangen werden. Da viele Patienten jedoch nie sichere spastische Zeichen entwickeln, wäre es nicht gerechtfertigt, Patienten mit ALS-PUMNS auszuschließen. Anders ist es bei Patienten, die eine PMA haben, sie wurden nicht in diese Arbeit einbezogen. Dies hatte den Vorteil, daß dadurch keine Vermischung zwischen hereditären spinalen Muskelatrophien, motorischen Neuropathien und progressiven Muskelatrophien stattfinden konnte. Auch dadurch bleiben natürlich ALS-Fälle mit sehr langsamen Verlauf evtl. unberücksichtigt.

Aus den Patientenakten wurde weiterhin deutlich, daß zu dem Zeitpunkt der Biopsien fast nie nach GM1-Antikörpern gesucht worden war, und daß keine Untersuchungen zum Beweis möglicher proximaler Leitungsblockierungen der Nerven durchgeführt worden waren. Es war also nicht möglich, Fälle, die immunologische Auffälligkeiten zeigten, gesondert zu behandeln. Gerade diese Krankheitsentitäten wären jedoch hinsichtlich evtl. Affektionen des N. suralis von Interesse, da es Hinweise gibt, daß in diesen Fällen besonders mit einer Affektion des N. suralis zu rechnen ist (Santoro et al. 1990).

Zusammenfassend ist festzustellen, daß durch die Auswahl des Patientenguts Patienten mit klinisch oder elektrophysiologischen Sensibilitätsstörungen überrepräsentiert sein müßten, während ALS-Fälle, bei denen durch ihren zeitlichen Verlauf oder immunologische Auffälligkeiten besonders mit Sensibilitätsstörungen gerechnet werden kann, eher unterrepräsentiert wären.

4.2.2 Meßtechnische Probleme

Um eine möglichst große Anzahl an Biopsien zu sammeln, konnte der Anspruch an die technische Qualität der einzelnen Biopsie nicht zu hoch gesetzt werden. So fanden sich in jedem Ultradünnschnitt zumindestens einzelne Fixierungsartefakte. In manchen der Ultradünnschnitte waren Fasern verzerrt und in die Länge gezogen und die Form war daher nicht mehr zirkulär. Da dieses Phänomen, das durch Quetschungsartefakte bei der Entnahme der Biopsie und durch Veränderungen bei der Fixierung zustande kommt, vor allem die großen Fasern betrifft, kann gerade die Zahl dieser Fasern unterschätzt werden, wenn bei quantitativen Auswertungen verzerrte Nervenfasern nicht analysiert werden.

Um mögliche Meßfehler durch Einbeziehung solcher Fasern in der morphometrischen Bearbeitung abzuschätzen, wurden Probeuntersuchungen (z.B. Fall Nr. 1), in die verzerrte Fasern miteinbezogen wurden, durchgeführt. Dabei zeigte sich eine Übereinstimmung mit den in der Literatur beschriebenen Fasertypenhistogrammen, somit sind Quetschungsartefakte als Fehlerquellen bei der Erstellung von Faserverteilungsdiagrammen zu vernachlässigen.

Allerdings ergab sich in einem der Normalfälle (Normalfall Nr. 2) ein sehr niedriger Mittelwert für die g-Ratio, der vermutlich mit besonders vielen Quetsch- und Fixierungsartefakten in diesen Präparaten in Verbindung stehen kann. Jedoch ist in diesem Fall auch eine subklinische Erkrankung des Nerven mit leichten Veränderungen an Axonen und Myelinisierung nicht mit absoluter Sicherheit auszuschließen. Die gequetschten Fasern wurden nicht weggelassen, um, wie oben beschrieben, den Anteil an großen Fasern nicht zu unterschätzen.

Insgesamt kann festgestellt werden, daß die hier vorliegenden Ergebnisse auf meßtechnisch exakten Daten beruhen und daher den Ergebnissen der bisherigen Studien (s.u. 4.3) gleichwertig oder überlegen sind. Insbesondere durch die Quantifizierung an elektronenmikroskopischen Präparaten konnte eine der lichtmikroskopischen Quantifizierung am Semidünnschnitt gegenüber deutlich erhöhte Genauigkeit erreicht werden.

4.2.3 Altersveränderungen im Vergleich zu ALS-typischen pathologischen Veränderungen im sensiblen peripheren Nerven

Da die sporadische ALS eine Erkrankung ist, die das mittlere und das hohe Lebensalter betrifft, ist die Abgrenzung ALS-typischer Veränderungen von Altersveränderungen des N. suralis notwendig.

Ochoa und Mair (1968) zeigten bei qualitativen Untersuchungen an Probanden im Alter von 15 bis 57 Jahren, daß die Anzahl degenerierender Fasern mit dem Alter zunimmt. Darüber hinaus wird auf das Vorkommen von Regeneraten hingewiesen, die von pathologischen Veränderungen abgegrenzt werden müssen. Toghi et al. (1977) zeigten in quantitativen

Untersuchungen, wie auch schon Sullivan und Swallow (1968), daß sich mit dem Altern das Verhältnis von kleinen zu großen Fasern zugunsten der kleinen Fasern verändert. Jacobs und Love (1985) machten deutlich, daß bei Probanden über 60 Jahren sowohl segmentale De- und Remyelinisierungen als auch axonale Degeneration mit Regeneration vorkommen. Dabei ist interindividuell unterschiedlich, ob die Regeneration zu normalen oder subnormalen Faserdichten führt. Vital et al. (1990) konnten ein 46 Personen starkes geriatrisches Patientengut untersuchen, die Patienten waren zwischen 70 und 95 Jahre alt. Diese Patienten wiesen keine Erkrankungen auf, die zu Polyneuropathien disponieren. Allerdings klagten auch diese Patienten oft über Sensibilitätsstörungen im weitesten Sinne. Eine qualitative und quantitative Untersuchung der Nervenbiopsien konnte bei vielen Patienten einen Verlust von v.a. großen myelinisierten Fasern nachweisen, manche der Fasertypenhistogramme im hohen Alter waren daher nur noch unimodal. Weiterhin fanden sich viele Regenerate mit Clusterbildung, wogegen segmentale Demyelinisierungen und Akkumulationen von Axonorganellen selten waren. Die Autoren betonen, wie zuvor Ochoa und Mair (1968), daß die myelinisierten Fasern eine ausgeprägte Fähigkeit haben, sich zu regenerieren und daß die unmyelinisierten Fasern stark geschädigt sind, sichtbar durch Kollagentaschen und Reduplikationen von endoneuralen Kapillaren der Basalmembran.

Zusammenfassend legen die Ergebnisse der oben genannten Studien nahe, daß manche Altersveränderungen sich qualitativ kaum von den bei ALS gefundenen Veränderungen unterscheiden. Bei den Altersveränderungen dominieren axonale Veränderungen, die damit einhergehende Regeneration z. B. in Form von clustern ist insofern physiologisch. Damit zeigt sich, daß auf der Basis der im Rahmen der vorliegenden Arbeit gewonnenen qualitativen Ergebnisse allein, die eher leichte axonale Veränderungen der Nervenfasern zeigen, wenig Rückschlüsse auf pathologische Veränderungen, die spezifisch für die ALS sind, gemacht werden können.

Betrachtet man die quantitativen Ergebnisse von Vital et al. (1990), so findet sich ein Verlust v. a. der großen Fasern. Allerdings weisen einige Patienten dieser Studie auch eine hohe Anzahl an kleinen Fasern mit Linksverschiebung des ersten Gipfels im Faserhistogramm auf. Dieses Phänomen wird der Regeneratbildung zugeschrieben. Die Ergebnisse der hier vorliegenden Arbeit zeigen bei ALS-Patienten eine stets vorliegende Linksverschiebung des ersten Gipfels, während der zweite Gipfel nicht immer nach links verschoben ist, obwohl auch ein Verlust der größten Fasern besteht. Bedenkt man zudem, daß die Position des ersten Gipfels immer eine geringere Variationsbreite hat als die des Zweiten, so ist der Vergleich der ersten Gipfel die aussagekräftigere Methode, um ALS-Veränderungen von Altersveränderungen abzugrenzen. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit weisen daher daraufhin, daß es möglich ist, Nerven von ALS-Patienten durch das Ausmaß an Axonregeneratbildung von rein altersabhängig veränderten Nerven zu unterscheiden. Die relativ starke Fähigkeit zur Regeneratbildung scheint insbesondere die ALS auszuzeichnen. Dies gilt vornehmlich für die Altersgruppe unter 70 Jahren, denn die Arbeit von Vital et al.

zeigt erst bei der Altersgruppe ab 80 Jahren (und die größte Gruppe ihrer Patienten war über 80 Jahre alt) oftmals sehr starke Nervenfaserveränderungen mit Regeneratbildung und Verschiebung des ersten Gipfels nach links. In der Zusammenschau mit den Ergebnissen von Vital und Mitarbeitern ist es jedoch empfehlenswert, schon bei Patienten über 70 Jahren sehr vorsichtig mit der Interpretation von Veränderungen im Sinne einer ALS zu sein, denn sie könnten auch altersbedingt sein.

Zusammenfassend ist zu bemerken, daß durch die Ähnlichkeit der Altersveränderungen mit den Veränderungen bei ALS im peripheren Nerven die Frage aufgeworfen wird, ob es sich bei diesen um krankheitsbedingt frühzeitige Altersveränderungen handelt. Dies ist auch bei anderen ALS-typischen pathologischen Veränderungen erwogen worden, es fehlt jedoch der Beweis für einen pathogenetischen Zusammenhang (Chou 1995).

4.3 Vergleich der vorliegenden Ergebnisse mit den Ergebnissen anderer Studien über Veränderungen der sensiblen peripheren Nerven bei ALS

Die in der vorliegenden Arbeit festgestellten pathologischen Veränderungen am Nervus suralis bei ALS sind Veränderungen, die auf eine chronische axonale Schädigung in Verbindung mit De- und Remyelinisierung hinweisen. Wie oben schon gesagt, ist allerdings zu berücksichtigen, daß in der vorliegenden Arbeit nicht auf Untersuchungen an Zupfpräparaten ("teased-fibers") zurückgegriffen werden konnte, die durch ihre longitudinale Darstellung der Nerven eine bessere Darstellung von segmentalen Demyelinisierungen ermöglichen würden.

1969 hatten **Dayan et al.**, wie andere zuvor, das Vorkommen von segmentalen Demyelinisierungen am N. suralis bei ALS als auffallende pathologische Befunde hervorgehoben. Segmentale Demyelinisierungen gelten als Zeichen einer primären Entmarkungsneuropathie (Bohl und Goebel 1989). Allerdings hatten sie ihre Biopsien nicht mit Kontrollen verglichen.

1975 verglichen **Dyck et al.** Zupfpräparate von ALS-Patienten erstmalig mit Kontrollpräparaten und konnten ein vorrangiges Vorkommen von segmentaler Demyelinisierung nicht nachvollziehen. Dyck et al. (1975) untersuchten N. suralis, bzw. N. peroneus superficialis Biopsien von zehn ALS-Patienten, vier der Patienten hatten klinische Auffälligkeiten hinsichtlich der Sensibilität.

In dieser Studie war die Faserdichte der myelinisierten Fasern in einem von zehn Fällen im Vergleich zu Kontrollen deutlich verringert. Die teased-fiber Präparate zeigten Veränderungen sowohl hinweisend auf axonale Degeneration als auch auf segmentale Demyelinisierung. Keines dieser Einzelphänomene (Irregularität von Myelin, Variabilität der Myelindicke, segmentale Demyelinisierung, Remyelinisierung, Myelindegeneration mit Myelinballen, "Würstchenbildung der Myelinscheiden, Myelinballen anhängend an Nervenfasern u.a.)

erbrachte jedoch einen signifikanten Unterschied der Mittelwerte im Vergleich zu den Kontrollen. Die Summe aller einzelnen pathologischen Veränderungen war jedoch signifikant höher als bei den Kontrollen. Bei Untersuchungen des gemischt motorisch-sensiblen lateralen Faszikels des N. peroneus profundus wurden jedoch signifikant stärkere axonale Degenerationen nachgewiesen.

Die Autoren konnten damit rückschließen, daß die klinische Beobachtung von Sensibilitätsstörungen bei Patienten mit ALS in morphometrischen Befunden ihre Entsprechung findet. Es konnte gezeigt werden, daß bei zahlreichen ALS-Patienten eine milde Beteiligung des sensiblen peripheren Neurons vorhanden ist. Allerdings erlaubten die Ergebnisse dieser Untersuchung keine sichere Richtungsweisung bezüglich der Art der Schädigung.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen bei den Verteilungshistogrammen einen Schwund von sehr großen Fasern. Dies stimmt mit einigen anderen Studien überein. So haben Toghi et al. (1977) N. suralis-Biopsien von 14 Patienten mit MND untersucht und kleine und große myelinisierte Fasern hinsichtlich ihrer Faserdichte getrennt voneinander verglichen. Es zeigte sich eine Abnahme beider Fasertypen, insbesondere jedoch der großen Fasern.

Eine wichtige Arbeit im Zusammenhang mit selektiven Veränderungen der großen myelinisierten Fasern und auch zur Affektion des peripheren sensiblen Nervensystems bei ALS im Allgemeinen stellt die Studie von **Kawamura et al. (1981)** dar, denn die Autoren wählten einen anderen Ansatz, um Autopsien von 7 ALS Patienten morphometrisch zu untersuchen. Sie vermaßen die Neurone der motorischen Bahnen und der Spinalganglien in Höhe des L5 Segments, darüber hinaus wurden die myelinisierten Axone der Vorder- und Hinterwurzeln untersucht. Es zeigte sich eine selektive Schädigung der großen Neurone und der myelinisierten Axone. Dies galt sowohl für Motoneurone, d. h. die großen Alphamotoneurone und großen myelinisierten Axone der Vorderwurzeln waren selektiv betroffen, als auch für die großen Spinalganglienneurone und großen myelinisierten Axone der Hinterwurzeln, die allerdings im Vergleich zu den Motoneuronen in geringerem Ausmaß geschädigt waren.

Kawamura et al. (1981) schlugen vor, daß das sensible periphere Nervensystem bei ALS mit besonderer Aufmerksamkeit zu untersuchen sei, da es weniger stark betroffen ist und durch Rekonstruktion der pathologischen Abnormalitäten in den verschiedenen Höhen einen detaillierteren Einblick in den Beginn des pathologischen Prozesses ermöglichen könnte.

Die Untersuchung des pathologischen Prozesses wurde zunehmend wichtiger, nachdem das lange favorisierte Konzept, daß die ALS eine reine Degeneration des Perikaryons sei, in Frage gestellt worden war und u. a. ein primärer Prozeß der "dying-back"-Schädigung postuliert wurde.

Bradley et al. (1983) gingen dieser Fragestellung nach und untersuchten licht- und elektronenmikroskopisch N. phrenicus und N. suralis von ALS-Patienten. In dem Kollektiv von sechs N. suralis Biopsien zeigte sich eine 30%ige Reduktion aller myelinisierten Fasern.

In sechs teased-fiber Präparaten fanden sich zwar Anzeichen für akute axonale Degeneration, jedoch waren diese Beobachtungen im Vergleich zu Kontrollen statistisch nicht signifikant. Allerdings ergaben sich außerdem statistisch signifikante Anzeichen für einen Verlust von unmyelinisierten Fasern. Im N. phrenicus war in allen Höhen die Gesamtzahl der myelinisierten Fasern um 30% reduziert, die der großen Fasern ($>8\mu\text{m}$) war dadurch sogar auf 33% der Kontrollen reduziert. Die absolute Zahl der kleinen myelinisierten Fasern war auf 120% im Vergleich zu den Kontrollen angestiegen. Für eine axonale Atrophie sprachen eine erhöhte Ratio von Myelin zu Axonumfang im distalen N. phrenicus. Die Reduktion der myelinisierten Fasern nahm nach distal nur leicht zu und betraf v. a. die großen Fasern. Daraus folgerten die Autoren, daß es sich bei den pathologischen Veränderungen nur zu einem kleinen Teil um "dying-back" Veränderungen handelt, denn in diesem Fall müßte der Faserschwund nach distal noch größer sein. Eine Reduzierung der großen Fasern auf 1/3 mit entsprechend starker axonaler Degeneration in den teased-fiber Präparaten proximal wie distal spräche für eine prädominante Neuronopathie mit zusätzlicher "dying-back" Komponente (Neuronopathien sind nach P.K. Thomas, zitiert von Rowland 1991, alle Erkrankungen, die einen neuronalen Zelltod verursachen). Bradley et al. (1983) sehen die axonalen Veränderungen als Folge eines kranken Perikaryons.

Der Anstieg der Zahl kleiner markhaltiger Fasern, der in der oben beschriebenen Studie nur beim autoptisch gewonnenen motorisch und sensiblen N. phrenicus gesehen wurde, wird von Bradley et al. (1983) eher durch cluster-Regenerate als durch axonale Atrophie erklärt, weil die Faserverteilungsdiagramme eher einen Anstieg des ersten Gipfels als eine Linksverschiebung des zweiten Gipfels zeigten. An dieser Stelle gehen die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung weiter. Erstens gehen unsere Befunde am sensiblen N. suralis in die gleiche Richtung, wie die Ergebnisse der Studie von Bradley et al. (1983) für den motorisch und sensiblen N. phrenicus. Zweitens war das zu untersuchende Material bioptisch gewonnen, im Gegensatz zu dem von Autopsien gewonnenen Material bei Bradley et al. (1983). Dies ist natürlich hinsichtlich der Krankheitsdauer ein wichtiger Aspekt, denn es ist bei den in der vorliegenden Arbeit in frühen oder früheren Stadien der Erkrankung entnommenen Biopsien evtl. von weniger ausgeprägten pathologischen Befunden auszugehen. Drittens war morphometrisch eine Linksverschiebung des ersten Gipfels zu finden, die mit Sicherheit nicht allein durch eine axonale Atrophie der großen Fasern zu erklären ist.

Clusterbildung von dünn myelinisierten Axonen gelten als Zeichen für axonale Regeneration nach fokaler axonaler Degeneration mit einem noch intakten Perikaryon und proximalem Axon (Thomas 1970). Da ein Großteil der pathologischen Veränderungen bei ALS in den vorliegenden Daten aus der Anwesenheit von Regeneraten besteht, weist dies, wenn es sich nicht um kollateral von gesunden Axonen ausgehenden Regeneraten handelt (Thomas 1991), noch stärker als die Studie von Bradley et al. (1983) darauf hin, daß bei der ALS zumindestens zusätzlich eine fokale Axonopathie vorliegt, die nicht mit einer alleinigen führenden Neuronopathie zu vereinbaren ist. Allerdings konnte eine starke Tendenz zu

höheren g-Ratien für die kleinen Fasern in der vorliegenden Arbeit nicht nachgewiesen werden, was ein weiteres Argument für die ursächliche Beziehung zwischen Regeneraten und Linksverschiebung des ersten Gipfels gewesen wäre.

Hinweise auf einen "dying-back" Prozeß als hauptsächlichen pathologischen Prozeß wollten **Di Trapani et al. (1986)** in der Untersuchung von N. suralis Biopsien von 5 Patienten mit einer, wie sie es nannten, "pseudopolyneuropathischen Form" der ALS gefunden haben. Es wurde nicht begründet, worin die Auswahlkriterien für dieses Kollektiv bestanden. Es scheint, daß ALS-Fälle mit starken pathologischen Veränderungen des N. suralis zusammengestellt wurden. Auf die Symptome der Patienten hinsichtlich von Sensibilitätsstörungen wurde nicht eingegangen, lediglich die elektrophysiologischen Befunde wurden vorgestellt. Diese zeigten, daß einer der Patienten reduzierte Amplituden in der N. suralis Neurographie aufwies. In der lichtmikroskopischen Untersuchung zeigte sich eine Reduktion der Faserdichte auf 3816-4890 Fasern/mm². Der Durchmesser von 70-80% der Fasern lag unter 5-6µm. Die an Semidünnschnitten gewonnenen Verteilungshistogramme waren schwer pathologisch verändert und zeigten z.T. kein bimodales Muster, der erste Gipfel beinhaltete zwischen 35 bis zu 70 % der Fasern und lag bei allen Fällen bei 1-2µm. Da keine Kontrollen angegeben sind, ist es schwer zu beurteilen, warum alle Histogramme in dieser Arbeit im Vergleich zu der vorliegenden und anderen Arbeiten aus der Literatur, so weit nach links verschoben sind. Die Semidünnschnitte zeigen z.T. schwerst veränderte Faszikel mit Verlust v.a. der großen Fasern. Die Autoren berichten über Regenerate, weiterhin fanden sie Myelinabbauprodukte im Zytoplasma der Schwann'schen Zellen. Sowohl in den teased-fiber Präparaten, als auch in den elektronenoptischen Präparaten fanden sich Zeichen der axonalen Degeneration. Elektronenmikroskopische Untersuchungen zeigten Taschen aus Schwann'schen Zellen, in den großen Fasern fanden sich vermehrt Mitochondrien und Neurofilamente und Veränderungen der adaxonalen Area mit Auflösung der Myelinschichten. Dies werteten die Autoren als Hinweis auf eine Störung des langsamen axonalen Transports. Auch Di Trapani et al. (1986) sehen sich im Einklang mit den vorangegangenen Studien hinsichtlich der Art der pathologischen Veränderungen im N. suralis bei ALS und vermuten, daß die von ihnen beschriebenen Veränderungen auf metabolische Schädigungen, in Form einer Beeinträchtigung des langsamen axonalen Transports, hinweisen und vielleicht eine Folge eines "dying-back" Prozesses sein könnten. Ihre Ergebnisse könnten daher zeigen, daß in der "pseudopolyneuropathischen Form" der ALS eine leichte Mitbeteiligung des sensiblen Neurons im Spinalganglion offenbart wird. Diese Schlußfolgerung ist angesichts der fotografisch an Semidünnschnitten dokumentierten schwer veränderten Nerven nicht leicht nachzuvollziehen. Insgesamt gibt diese Studie wenig Aufschlüsse, auf welche Weise die Autoren zu ihren Wertungen gekommen sind; auch die Ergebnisse z. B. in Form der unimodalen Faserverteilungsdiagramme stehen im Widerspruch zu den übrigen publizierten Daten.

Daß das quantitative Auftreten von Regeneraten Hinweise auf die Schnelligkeit des Prozesses geben kann, betonten **Ben Hamida et al. (1987)**. Auch in ihren Untersuchungen zeigte sich ein Faserverlust, der v.a. die größeren Fasern ($>8\mu\text{m}$) betraf, aber auch die kleineren ($<8\mu\text{m}$) Fasern miteinbezog. Die Biopsien vom N. peroneus superficialis stammten von Patienten mit sporadischer ALS, deren Symptome im Mittel 1,2 Jahre bestanden. In den an Semidünnschnitten erstellten Histogrammen machte sich der Verlust der großen Fasern durch den Verlust des zweiten Gipfels bemerkbar. Auch hier fällt auf, daß in den Kontrollnerven der erste Gipfel sehr früh erscheint, bei $1-2\mu\text{m}$, allerdings ergab sich keine Linksverschiebung des ersten Gipfels bei ALS-Patienten. Weiterhin fanden sich qualitativ manchmal zu dünn myelinisierte Fasern, aber nur ausnahmsweise auch Clusterbildung von Regeneraten. Studien an teased-fiber Präparaten zeigten keine vermehrte akute axonale Degeneration gegenüber den Kontrollen. Bei den unmyelinisierten Fasern zeigte sich ein Verlust der kleinen Fasern mit einem Anstieg der Fraktion der großen Fasern, im Histogramm durch eine Rechtsverschiebung zu größeren Durchmessern als in den Kontrollen sichtbar. Aus dem Verlust sowohl der kleinen wie der großen myelinisierten Axone, bei nur selten vorkommenden Clusterbildungen von Regeneraten und vermehrt vorkommenden Büngner'schen Bändern, folgern die Autoren, daß es sich um einen langsamen Prozeß der axonalen Degeneration ohne Regeneration handelt. Dafür würde auch das Fehlen von akuter axonaler Degeneration sprechen. Bei chronischer axonaler Degeneration seien auch segmentale Demyelinisierungen, wie Dyck et al. (1975) sie beobachtet hatten, als sekundär zur axonalen Atrophie zu werten. In diesem Zusammenhang sei auch der signifikante Anstieg von großen unmyelinisierten Fasern zu sehen, die wahrscheinlich demyelinisierte Axone darstellen. Auch die Reduktion der kleinen unmyelinisierten Fasern spräche für das Phänomen einer langsamen axonalen Atrophie. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie weisen also, im Vergleich mit denen von Ben Hamida et al (1987), auch morphometrisch auf ein vermehrtes Vorkommen von Remyelinisierung wahrscheinlich zusammen mit Regeneraten hin. Insgesamt ist festzustellen, daß die vorliegenden Ergebnisse hinsichtlich der Verteilung der Fasern von der Studie von Ben Hamida et al. (1987) differieren, obwohl die Erkrankungsauern sich nicht wesentlich unterscheiden (14,4 Monate bei Ben Hamida et al. versus 11,25 Monate bei der vorliegenden Untersuchung).

Auch **Heads et al. (1991)** sehen, durch ihre Untersuchungen gestützt, eine frühzeitige Beteiligung des sensiblen peripheren Systems. Trotzdem zeigen ihre Ergebnisse, daß der Verlust von Nervenfasern ein spätes Phänomen der Erkrankung sein kann. Dafür spricht, daß ihre Studie und die von Dyck et al. (1975), die bioptisch gewonnenes Material bearbeiteten, einen geringeren Nervenfaserverlust beschreiben, als Studien, die autoptisch gewonnenes Material untersuchten (Bradley et al. 1983).

Die Vermutung, daß ein Zusammenhang zwischen Erkrankungsauer und Ausmaß der Schädigung des N. suralis besteht, wie durch vorliegende Ergebnissen nahegelegt, bestätigen

Heads et al. (1991). Sie fanden eine Korrelation zwischen Dauer der Erkrankung und Schwere der pathologischen Veränderungen des N. suralis bei Patienten mit ALS.

Die Patienten mit ALS hatten in den teased-fiber Präparaten bei Heads et al. (1991) signifikant mehr remyelinisierte Internodien, je länger sie krank waren. Weiterhin fand sich eine Häufung von remyelinisierten Internodien an einzelnen Fasern, die auch vermehrt hintereinander lagen. Akute axonale Degeneration zeigte sich nur in zwei ALS-Fällen. Die Faserdichte war im Vergleich zu den Kontrollfällen nicht erniedrigt. Obwohl die Mittelwerte der Axon- und Gesamtfaserflächen nicht unterschiedlich waren, zeigten die Histogramme der Faserdurchmesser eine statistisch signifikante Linksverschiebung zu den kleineren Fasern hin. Die g-Ratio war signifikant kleiner als in den Kontrollen. In Regressionsanalysen konnte dargestellt werden, daß für eine bestimmte Myelindicke die Axone der ALS-Patienten kleinere Durchmesser hatten. Hier ist jedoch zu bemerken, daß die Autoren das Verhältnis Axonfläche zu Myelin mit nur einer Regressionsgerade zu beschreiben versuchten. Dies ist sehr ungenau, da es sich bei den myelinisierten Fasern um zwei getrennte Faserpopulationen handelt, die sich vor allem durch ihre Myelinisierung unterscheiden. Eine exakte Darstellung dieser Beziehungen würde daher zwei verschiedene, eine für jede Faserpopulation getrennte Regressionsgerade erfordern.

Nach Heads et al. (1991) würde die Häufung von oft aneinanderhängenden remyelinisierten Internodien an manchen Fasern ohne Hinweise für akute axonale Degenerationen zusätzlich auf einen langsamen Prozeß der axonalen Schrumpfung hinweisen, der von sekundärer De- und Remyelinisierung gefolgt wäre. Es bestätigte sich weiterhin, daß die großen Neurone vulnerabler sind (Kawamura et al. 1981, Bradley et al. 1983). Zusammen mit den Ergebnisse von Kawamura et al. (1975) sehen die Autoren für den sensiblen peripheren Nerv eine primäre Pathologie im Spinalganglion, die in einer axonalen Atrophie mündet, die von sekundärer segmentaler De- und Remyelinisierung gefolgt ist und dann mit dem Verlust des Axons endet. Eine Linksverschiebung der Faserhistogramme zeigt sich auch in der vorliegenden Arbeit, damit sind sich die Faserhistogramme mit denen von Heads et al. (1991) am ähnlichsten (was sich auch in der Lage der Gipfel ausdrückt). Allerdings sind die hier vorgelegten Ergebnisse noch eindeutiger, da auch die Mittelwerte der Fasergrößen unterschiedlich waren. Die Linksverschiebung der Faserhistogramme erklärten sich Heads et al. (1991) durch axonale Atrophie, da sie mit einer Erniedrigung der g-Ratien in der Patientengruppe einhergingen. Damit unterscheiden sich die Ergebnisse von den Vorliegenden, die bei ähnlichen Verteilungshistogrammen mit insgesamt eher vergrößerten g-Ratien auf einen wichtigen Anteil von Regeneraten und remyelinisierten Fasern an den Veränderungen hinweisen. Erstaunlich sind die niedrigen g-Ratien auch insofern, als Heads et al. (1991) in ihren qualitativen Befunden eindeutig von vermehrten remyelinisierten Fasern sprechen. Ob ihre Berechnungen in diesem Punkt stichhaltig sind, ist deshalb fraglich, weil sie absolut höhere Werte für Myelin und Axondurchmesser in der Patientengruppe gegenüber den Kontrollen haben. Auf der anderen Seite decken sich hier die Ergebnisse von Heads et al.

(1991), den N. suralis betreffend mit denen von Bradley et al. (1983) für den N. phrenicus, die ebenfalls Linksverschiebungen der Faserhistogramme zusammen mit einer Erniedrigung der g-Ratio beschreiben.

Trotz mancher differierender Einzelergebnisse lassen sich gleichförmige Tendenzen in den Ergebnissen der oben diskutierten Studien ablesen:

1. Eine fakultative Affektion des sensiblen peripheren Nervens bei ALS ist unstrittig.
2. Man geht von einer primär neuronalen oder axonalen Schädigung aus, die sekundär zu De- und Remyelinisierungen führt. (Frühere Studien ohne Vergleichskollektive sprachen noch von einer prominenten Schädigung der Schwann'schen Zellen und der Markscheiden, Dayan et al. 1968).
3. Der Verlust der myelinisierten Fasern trifft bevorzugt die großen Fasern, während die kleinkalibrigen Fasern atrophieren bzw. regenerieren.
4. Die Art der Schädigung des sensiblen Nerven ist nicht prinzipiell von der des motorischen Nerven zu unterscheiden, allerdings ist das motorische System (entsprechend des klinischen Bildes) deutlich stärker betroffen.
5. Die Affektion der sensiblen Fasern nimmt mit der Krankheitsdauer zu.

Die Daten der vorliegenden Arbeit entsprechen weitgehend diesen fünf Punkten, jedoch zeigt sich hier zusätzlich zu dem Verlust der großen Fasern auch eine deutliche und sehr stabile Reduktion der Durchmesser der kleinen Fasern. Eine Gemeinsamkeit findet sich hier ansatzweise mit den Studien von Bradley et al. (1983) und Heads et al. (1991), die auch Linksverschiebungen bei manchen Faserhistogrammen zeigten, jedoch insgesamt eine Tendenz zu niedrigeren g-Ratios feststellten. Damit ergibt sich für die vorliegenden Ergebnisse, daß sie durch die Histogramme, in Verbindung mit den g-Ratien, eher den Schwerpunkt der Veränderungen bei Regeneration in Form von Gruppen regenerierender kleiner Fasern und in Remyelinisierung erkennen lassen. Dabei ist zu unterstreichen, daß sowohl Bradley et al. (1983) Regenerate, wie Heads et al. (1991) v.a. Remyelinisierungen auch beschrieben, diese sich jedoch in den vorliegenden Ergebnissen stimmig mit den anderen morphometrischen Daten in Einklang bringen lassen. Übereinstimmung ergibt sich damit auch zu Hanyu et al. (1982), die am peripheren motorischen Nerven eine Erhöhung der Anzahl der kleinen Nervenfasern fanden und sich dieses damit erklärten, daß sie einige zu dünn bemarkte Fasern sahen. Diese zu dünn bemarkten Fasern werteten sie als remyelinisierte Fasern, wollten aber das Vorkommen von regenerierenden Fasern nicht ausschließen. Weiterhin beschrieben sie in teased-fiber Präparaten Remyelinisierungen nach segmentalen Demyelinisierungen. Auch Hanyu et al. (1982) plädierten für eine essentielle Pathologie in Gestalt von axonaler Degeneration, betonten aber das Vorkommen von (sekundärer) Schädigung der Schwann-Zellen. Dafür, daß die Linksverschiebungen v.a. durch axonale Atrophie zustande kämen, fehlen bei den vorliegenden Ergebnissen passende Veränderungen der g-Ratien. Ein Anteil an axonaler Atrophie an den Veränderungen der Histogramme dieser Untersuchung ist jedoch

anzunehmen. Damit besteht der pathomorphologische Prozeß am N. suralis bei ALS aus einer axonalen Atrophie, gefolgt von Bildung von Regeneraten und sekundärer De- und Remyelinisierung. Inwieweit die axonalen Veränderungen von der Erkrankung (Kawamura et al 1981) des Spinalganglions abhängen, ist mit den vorliegenden Ergebnissen nicht zu klären. Da die Regenerate und Remyelinisierungen jedoch von weitgehend intakten Perikarien ausgehen müssen, betonen diese Ergebnisse eine axonale Komponente der Erkrankung neben der Neuronopathie bei ALS (s. 4.4). Weil die Beurteilung der g-Ratien sehr problematisch ist, was auch die Untersuchungen von Heads et al. (1991) zeigten, erscheint aus praktischen Überlegungen heraus ein Vergleich der Faserhistogramme praktikabler, um z. B. morphometrische Untersuchungen zu diagnostischen Zwecken zu nutzen.

4.4 Kritische Betrachtung der Schlußfolgerungen zur Pathogenese des pathologischen Prozesses bei ALS in den verschiedenen Untersuchungen.

Fast alle der oben vorgestellten Arbeiten ziehen Schlußfolgerungen aus ihren Ergebnissen durch die Herleitung pathogenetischer Prozesse aus den pathologischen Veränderungen am N. suralis. Dies ist angesichts der kleinen Fallzahlen und in sich oft widersprüchlicher Ergebnisse problematisch. So haben Heads et al. (1991) zwar absolut höhere Werte für Axondurchmesser ihrer ALS-Patienten im Vergleich zu den Kontrollen, machen aber aus den niedrigeren g-Ratien in der Gruppe der ALS-Patienten ein Argument für eine axonale Atrophie. Sie interpretieren diesen Widerspruch als Fehler einer zu kleinen Stichprobe, was wahrscheinlich ist, jedoch auch weitere Schlußfolgerungen fast unmöglich machen sollte. Die Arbeit von Bradley et al. (1983) versuchte am gründlichsten den pathogenetischen Prozeß aufzudecken und deren Ergebnisse zeigen große Übereinstimmungen mit den vorliegenden Ergebnissen. Allerdings sind nur die von Bradley et al. (1983) erhobenen Daten am N. phrenicus mit den vorliegenden Daten am N. suralis vergleichbar, während Bradley et al. (1983) beim autoptisch gewonnenen N. suralis bis auf eine numerische Faserreduktion wenig pathologische Veränderungen beschrieben. Die Argumentation von Bradley et al. (1983), daß es sich bei den Veränderungen um eine vornehmliche Neuronopathie mit einem gewissen Anteil an "dying-back" Veränderungen und fokaler Axonopathie handelt, ließe sich auch auf die vorliegenden Ergebnisse anwenden, ohne natürlich, aus technischen Gründen, "dying-back" Veränderungen im teased-fiber Präparat direkt nachzuweisen. Bradley et al. (1983) fügten hinzu, daß es sich bei den von ihnen beschriebenen Veränderungen theoretisch, von ihnen nicht favorisiert, um eine fokale proximale Axonopathie handeln könnte. Damit würden die vorliegenden Ergebnisse auch mit dem Konzept von Chou (1995) übereinstimmen, der eine primär proximale Axonopathie mit konsekutiver Neuronopathie und "dying-back"-Veränderungen postuliert. Dieses Konzept beinhaltet zusätzlich die durch weitere Untersuchungen gestützte Hypothese, daß das zweite motorische Neuron und dort im proximalen Axon eine Störung des langsamen anterograden Transports zu primären axonalen Schwellungen führt und damit

Auslöser der Erkrankung ist. Interpretiert man die hier in den vorliegenden Ergebnissen festgestellte Linksverschiebung v.a. des ersten Gipfels als vermehrtes Vorkommen von Regeneraten und Remyelinisierungen, würde sich die ALS durch eine (zuerst) noch deutliche Fähigkeit zur Regeneratbildung und Remyelinisierung auszeichnen. Damit betonen die Ergebnisse hier die eigenständige axonale Komponente der Erkrankung, da die Regenerate und Remyelinisierungen ja von einigermaßen intakten Perikarien ausgehen müßten. Zudem setzen sekundäre Demyelinisierungen auch einen direkten Einfluß eines kranken Axons voraus. Fraglich bleibt dabei weiterhin, inwieweit die vermehrte Bildung von Regeneraten mit einer fokalen Axonopathie oder einer Neuronopathie zu vereinbaren wäre, da nach Thomas (1970) sowohl ein intaktes Perikaryon als auch ein (noch) intaktes proximales Axon nötig sind, um eine Regeneratbildung zu gewährleisten. Denkbar wäre allerdings auch eine Regeneratbildung über kollaterale gesunde Axone (Thomas 1991). Es ist offensichtlich, daß diese pathologischen Veränderungen gerade im Hinblick auf die Interaktion zwischen Perikarion und Axon nur im Sinne eines dynamischen, vielleicht unregelmäßigen Verlaufs zu sehen sind. Biologisch würden sich die Veränderungen bei ALS damit nicht von manchen Altersveränderungen unterscheiden.

Insgesamt zeigen die vorliegenden Ergebnisse, die ja nur einen kleinen morphologischen Bereich abdecken, daß sie hinsichtlich der pathogenetischen Schlußfolgerungen mit größter Vorsicht interpretiert werden müssen. Sie drängen in ihrer Vielfalt erneut die Frage auf, ob es sich bei der ALS, angesichts der Verschiedenheit der Symptome und Verläufe wirklich um eine ätiologisch einheitliche Erkrankung oder Erkrankungsgruppe handelt, oder ob die ALS nicht eher als nosologische Einheit anzusehen ist, in der verschiedene Ätiologien schließlich eine gemeinsame Endstrecke der Schädigung des Nervensystems finden.

Der N. suralis bietet sich als bioptisch zu gewinnender Nerv für ätiologische weiterführende Untersuchungen an, da von einer langsameren aber prinzipiell gleichen Beteiligung des sensiblen wie des motorischen Systems auszugehen ist. Somit sind am N. suralis die pathologisch-morphologischen Prozesse verschiedener Krankheitsstadien, und, insbesondere auch der frühen Erkrankungsphasen, gut zu untersuchen.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden 12 Biopsien von ALS Patienten qualitativ und quantitativ beurteilt. Nur ein Teil der Patienten wies klinisch Sensibilitätsstörungen auf, Patienten mit Erkrankungen, die bekanntermaßen polyneuropathische Schädigungen verursachen können, wurden ausgeschlossen.

Es zeigte sich, daß einige der Biopsien (9 von 12 Fällen) qualitative und quantitative Veränderungen aufwiesen, die sich als primär neuronale und/oder axonale Schädigungen interpretieren lassen. In 3 von 12 Fällen fand sich quantitativ ein Normalbefund, bei 2 von diesen 3 Fällen auch qualitativ.

Die typischerweise bimodalen Faserdurchmesserhistogramme der myelinisierten Fasern waren nach links verschoben. Diese Verschiebung war am ersten Gipfel deutlicher ausgeprägt als am zweiten Gipfel. Die größten Fasern fehlten oftmals. Auch die als insgesamt noch normal befundene 3 Biopsien von ALS Patienten hatten, den ersten Gipfel betreffend, Veränderungen, die in die gleiche Richtung gingen, sich jedoch statistisch nicht signifikant von den Kontrollen unterschieden. Die Verteilung der Axondurchmesser ist, wenn auch weniger ausgeprägt, ebenfalls nach links verschoben.

Die Befunde, mit besonderer Berücksichtigung der auffallenden Veränderungen an den kleinen Fasern, sprechen für ein vermehrtes Vorkommen von Regeneraten und remyelinisierten Fasern, evtl. in Kombination mit axonaler Atrophie. Es ergeben sich im Vergleich mit den dazu veröffentlichten, z. T. untereinander divergierenden Daten von sechs Arbeitsgruppen einige Übereinstimmungen. Dadurch wird deutlich, daß es sich bei den Veränderungen am N. suralis bei ALS um einen Prozeß mit axonaler Atrophie, konsekutiver Bildung von Regeneraten und sekundärer De- und Remyelinisierung handelt. Unterschiede zwischen den verschiedenen Studien bestehen in der Beurteilung des Anteils an Regeneraten und Remyelinisierungen an den kleinen Fasern und damit welchen Anteil axonale Veränderungen gegenüber der Neuronopathie an der Ätiologie der ALS haben. Die vorliegenden Ergebnisse betonen die axonale Komponente der Erkrankung.

Eine Beteiligung des sensiblen N. suralis am pathologischen Prozeß bei ALS konnte somit in den meisten Fällen (9 von 12 Fällen) nachgewiesen werden. Die pathologischen Veränderungen unterscheiden sich qualitativ nicht von den in autoptischen Studien gefundenen Veränderungen im motorischen System; sie sind jedoch viel milder ausgeprägt. Es kann somit davon ausgegangen werden, daß die Veränderungen des N. suralis bei ALS frühere pathomorphologische Krankheitsstadien repräsentiere, als die im motorischen System gefundenen. Da der N. suralis zu diagnostischen Zwecken entnommen wird, sind diese Ergebnisse auch von diagnostischer und differentialdiagnostischer Relevanz, insbesondere in der Abgrenzung zu den Polyneuropathien.

Literaturverzeichnis:

BEHSE, F. (1990)

Morphometric studies on the human sural nerve.

Acta Neurologica Scandinavica, Supplementum No. 132. Vol. 82.

BEHSE, F., BUCHTHAL, F. (1977)

Peroneal muscular atrophy (PMA) and related disorders. II Histological findings in sural nerves.

Brain, 100: 67-85

BEN HAMIDA, M., LETAIEF, F., HENTATI, F., BEN HAMIDA, CH. (1987)

Morphometric study of the sensory nerve in classical (or Charcot disease) and juvenile amyotrophic lateral sclerosis.

Journal of the neurological sciences, 78: 313-329

BOHL, J., GOEBEL, H.H. (1989)

Pathologie des peripheren Nervensystems.

aus: Cervós-Navarro und Ron Ferszt: Klinische Neuropathologie, Georg Thieme

BRADLEY, W.G., GOOD, P., RASOOL, C.G., ADELMAN, L.S. (1983)

Morphometric and biochemical studies of peripheral nerves in amyotrophic lateral sclerosis.

Ann Neurology, 14, 267-277

BRAIN, W.R. (1962)

Diseases of the nervous system.

in: 6th ed. Oxford University Press, Oxford, 531

BRONSON, R.T., BISHOP, Y., HEDLEY-WHITE, E.T. (1978)

A contribution to the electron microscopic morphometric analysis of peripheral nerve.

Journal Comp. Neur., 178: 177-186

CHARCOT, J.M., JOFFROY, A. (1869)

Deux cas d'atrophie musculaire progressive avec lésions de la substance grise et des faisceaux antéro-latéraux de la moelle épinière.

Arch Physiol Neurol Path, 2, 744

CHARCOT, J.M., MARIE, P. (1885)

Deux nouveaux cas de sclérose amyotrophique suivis d'autopsie.

Arch Neurol, 10:1-35

CHOU, S.M. (1995)

Pathology of motor system disorder.

in: Motor neuron disease. Biology and management, Hrsg.: P.N. Leigh und M. Swash,
Springer Verlag London, 53-92

CLAUS, D. (1989)

Die transkranielle motorische Stimulation. Fischer, Stuttgart

COSI, V., POLONI, M., MAZZINI, L., CALIECO, R. (1984)

Somatosensory evoked potentials in amyotrophic lateral sclerosis.

Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, 47, 857-861

DALAKAS, M., ILLA, I. (1991)

Post-Polio syndrome: concepts in clinical diagnosis, pathogenesis, and etiology.

in: Advances in Neurology, Vol. 56, Amyotrophic lateral sclerosis and other motor neuron
diseases, Editor: L. P. Rowland,
Raven Press, New York, 495-514

DAYAN, A.D., GRAVESON, G.S., ROBINSON, P.K. (1969)

Schwann celldamage in motoneuron disease.

Neurology, 19: 242-246

DENGLER, R., SCHUBERT, M. (1994)

Klinisch-Neurophysiologische Diagnostik.

in: Amyotrophe Lateralsklerose, Hrsg: R. Dengler, St. Zierz, F. Jerusalem,
Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 52-60

DI TRAPANI, G., DAVID, P., LA CARA, A., SERVIDEI, S., TONALI, P. (1986)

Morphological studies of sural nerve biopsies in the pseudopolyneuropathic form of
amyotrophic lateral sclerosis.

Clinical Neuropathology, Vol.5, No.3, 134-138

DUUS, P. (1986)

Neurologisch-topische Diagnostik.

Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York.

- DYCK, P.J., THOMAS, P.K., LAMBERT, E.H., BUNGE, R. (1984)
Pathologic alterations of the peripheral nervous system of humans.
in: Peripheral neuropathy, Vol. 1, W.B. Saunders Company, 779-806
- DYCK, P.J., STEVENS, J.C., MULDER, D.W., ESPINOSA, R.E. (1975)
Frequency of nerve fiber degeneration of peripheral motor and sensory neurons in
amyotrophic lateral sclerosis. Morphometry of deep and superficial peroneal nerves.
Neurology, 25, 781-785
- EISEN, A., SHYBTEL, W., MURPHY, K., HOIRCH, M. (1990)
Cortical magnetic stimulation in amyotrophic lateral sclerosis.
Muscle & Nerve, 146-151
- EWART, D.P., KUZON Jr., W.M., FISH, J.S., MC KEE, N.H. (1989)
Nerve fibre morphometry: a comparison of techniques.
Journal of Neuroscience Methods, 29, 143-150
- FERRIERE, G., DENEFF, J-F., RODRIGUEZ, J., GUZZETTA, F. (1985)
Morphometric studies of normal sural nerves in children.
Muscle & Nerve, 8:697-704
- FRIEDE, R.L., BEUCHE, W. (1985)
Combined scatter diagrams of sheath thickness and fibre calibre in human sural nerves:
changes with age and neuropathy.
Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, 48: 749-756
- GABREELS-FESTEN, A.A.W.M., JOOSTEN, E.M.G., GABREELS, F.J.M., JENNEKENS,
F.G.I., JANSEN-VAN KEMPEN, T.W. (1992)
Early morphological features in dominantly inherited demyelinating motor and sensory
neuropathy (HMSN type I).
Journal of the Neurological Sciences, 107, 145-154
- GUTRECHT, J.A., DYCK, P.J. (1970)
Quantitative teased-fiber and histological studies of human sural nerve during postnatal
development.
Journal Comp. Neur., 138: 117-130

GÜLDENBERG, V., ZIERZ, ST., DENGLER, R., JERUSALEM, F. (1994)

Klinik und Differentialdiagnose.

in: Amyotrophe Lateralsklerose, Hrsg.: R. Dengler, St. Zierz, F. Jerusalem,
Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 33-43

GUNDERT, H. (1988)

Morphometrische Untersuchungen myelinisierter Nervenfasern in Nervus Suralis-Biopsien
von Kindern mit neurodegenerativen und anderen neurologischen Erkrankungen.

Inaugural-Dissertation Tübingen

HANYU, N., OGUCHI, K., YANAGISAWA, N., TSUKAGOSHI, H. (1982)

Degeneration and regeneration of ventral root motor fibres in amyotrophic lateral sclerosis.
Morphometric studies of cervical ventral roots.

Journal of the neurological sciences, 55, 99-115

HARDING, A.E., THOMAS, P.K., BARASITER, M. (1982)

X-linked recessive bulbospinal neuronopathy: a report of ten cases.

Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 45, 1012-1019

HAYASHI, H. and KATO, S. (1989)

Total manifestations of amyotrophic lateral sclerosis. ALS in the totally locked-in state.

Journal of the Neurological Sciences, 93, 19-35

HEADS, T., POLLOCK, M., ROBERTSON, A., SUTHERLAND, W.H.F.,

ALLPRESS, S. (1991)

Sensory nerve pathology in amyotrophic lateral sclerosis.

Acta Neuropathologica, 82: 316-320

IWANAGA, K., TAKAHASHI, H., IKUTA, F., KONDO, H., HORIKAWA, Y.,

OYAKE, M. (1994)

A neuropathological study of three cases of sporadic amyotrophic lateral sclerosis with long
survival.

Brain Pathology, 4, 527 (Abstrakt)

JACOBS, J.M., LOVE, S. (1985)

Qualitative and quantitative morphology of human sural nerve at different ages.

Brain, 108, 897-924

- JAMAL, G.A., WEIR, A.I., HANSEN, S., BALLANTYNE, J.P. (1985)
Sensory involvement in motor neuron disease: further evidence from automated thermal threshold determination.
Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, 48, 906-910
- JERUSALEM, F. (1994)
Klassifikation, Terminologie und Epidemiologie
in: Amyotrophe Lateralsklerose, Hrsg.: R. Dengler, St. Zierz, F. Jerusalem,
Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1-6
- JOKELAINEN, M. (1977)
Amyotrophic lateral sclerosis in Finland. II. Clinical characteristics.
Acta Neurologica Scandinavica, 56, 194-204
- KAISER, W.,A. (1994)
Bildgebende Diagnostik
in: Amyotrophe Lateralsklerose, Hrsg.: R. Dengler, St. Zierz, F. Jerusalem,
Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 62-66
- KATO, T., HIRANO, A., KURLAND, L.T. (1987)
Asymmetric involvement of the spinal cord involving both large and small anterior horn cells in a case of familial amyotrophic lateral sclerosis.
Clinical Neuropathology, Vol. 6, No.2-(67-70)
- KAWAMURA, Y., DYCK, P.J., SHIMONO, M., OKAZAKI, H., TATEISHI, J., DOI, H. (1981)
Morphometric comparison of the vulnerability of peripheral motor and sensory neurons in amyotrophic lateral sclerosis.
Journal Neuropathology Exp Neurol, Vol 40, 667-674
- KENNEDY, W., ALTER, M., SUNG, K. (1968)
Progressive proximal spinal and bulbar muscular atrophy of late onset: a sex-linked recessive trait.
Neurology, 18, 671-680
- KINSELLA, L.J., LANGE, D.J., TROJABORG, W., SADIQ, S.A., YOUNGER, D.S., LATOV, N. (1994)
Clinical and electrophysiologic correlates of elevated anti-GM1 antibody titers.
Neurology, 44, 1278-1282

KOMACHI, H., OKEDA, R., ISHII, N., YANAGISAWA, K., YAMADA, M.,
MIYATAKE, T. (1994)
Motor neuron disease with dementia and ophthalmoplegia. A clinical and pathological study.
Journal of Neurology, 241, 592-596

LANDENBERGER, E.P. (1983)
Vergleich qualitativer und quantitativer morphologischer Untersuchungen an Nervenbiopsien
und ihre diagnostische Aussage.
Inaugural-Dissertation, Tübingen

LANGE, D.J., BLAKE, D.M., HIRANO, M., BURNS, S.M., LATOV, N.,
TROJABORG, W. (1990)
Multifocal conduction block motor neuropathy: diagnostic value of stimulating cervical roots.
Neurology, 40, Suppl. 1, 182

LANGE, D.J., TROJABORG, W., LATOV, N., HAYS, A.P., YOUNGER, D.S., UNCINI, A.,
BLAKE, D.M., HIRANO, M., BURNS, S.M., LOVELACE, R.E., ROWLAND, L.P. (1992)
Multifocal motor neuropathy with conduction block: Is it a distinct clinical entity?
Neurology, 42, 497-505

LANGE, D.J., TROJABORG, W., DRAKE McDONALD, T., BLAKE, D.M. (1993)
Persistent and transient "conduction block" in motor neuron diseases.
Muscle & Nerve, 16, 896-903

LUDOLPH, A.C., ZIERZ, S. (1994)
Hypothesen zur Ätiologie und Pathogenese.
in: Amyotrophe Lateralsklerose, Hrsg.: R. Dengler, St. Zierz, F. Jerusalem,
Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 7-13

MARTIN, J.E., SWASH, M. (1995)
The pathology of motor neuron disease.
in: Motor neuron disease. Biology and management, Hrsg.: P.N. Leigh und M. Swash,
Springer Verlag London, 93-118

MATSUMOTO, M., HASEGAWA, O., KURITA, R., KOMIYAMA, A., NARA, Y. (1995)
Detection of subclinical sensory nerve dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis.
A microneurographic study.
Brain-Nerve, 47/4, 345-348

MATSUMOTO, S., KUSAKA, H., ITO, H., SHIBATA, N., ASAYAMA, T., IMAI, T. (1996)
Sporadic amyotrophic lateral sclerosis with dementia and Cu/Zn superoxide dismutase-positive Lewy body-like inclusions.
Clinical Neuropathology, VOL. 15, NO.1, 41-46

MOSS, T.H. and CAMPELL, M.J. (1987)
Atypical motor neuron disease with features of a multisystem degeneration: a non-familial case with prominent sensory involvement.
Clinical Neuropathology, VOL, 6, NO. 2, 55-60

MULDER, D.W., BUSHEK, W., SPRING, E., KARNES, J., DYCK, P.J. (1983)
Motor neuron disease (ALS): Evaluation of detection thresholds of cutaneous sensation.
Neurology, 33, 1625-1627

MULDER, D.W., KURLAND, L.T., OFFORD, M.S., BEARD, C.M. (1986)
Familial adult motor neuron disease: amyotrophic lateral sclerosis.
Neurology, 36, 511-517

OCHOA, J., MAIR, W.G.P. (1969)
The normal sural nerve in man. II. Changes in the axons and schwann cells due to ageing.
Acta neuropathologica, 13, 217-230

OHNISHI, A., O'BRIEN, P.C., DYCK, P.J. (1974)
Studies to improve fixation of human nerves. Part 2. Effect of time elapsed between death and glutaraldehyde fixation on relationship of axonal area to number of myelin lamellae.
Journal of the neurological sciences, 23: 387-390

PÉREON, M.D., JARDEL, J., GUILLON, B., GUIHÉNEUC, P. (1994)
Central nervous system involvement in multifocal demyelinating neuropathy with persistent conduction block.
Muscle & Nerve, 17, 1278-1285

PESTRONK, A., CORNBLATH, D.R., ILYAS, A.A., BABA, H., QUARLES, R.H.,
GRIFFIN, J.W., ALDERSON, K., ADAMS, R.N. (1988)
A treatable multifocal motor neuropathy with antibodies to GM1 ganglioside.
Annals Neurology, 24, 73-78

PESTRONK, A., LI, F. (1991)

Motor neuropathies and motor neuron disorders: association with antiglycolipid antibodies.
in: Advances in Neurology, Vol. 56, Amyotrophic lateral sclerosis and other motor neuron
diseases, Editor: L. P. Rowland, Raven Press, New York, 427-432

POWELL, H.C., ROSOFF, J., MYERS, R.R. (1985)

Microangiopathy in human diabetic neuropathy.
Acta neuropathologica, 68: 295-305

REIHER, K.W. (1979)

Morphometrische Analyse peripherer Nerven bei Erkrankungen des Nervensystems im
Vergleich mit Kontrollfällen.
Inaugural-Dissertation Tübingen

ROMEIS, B. (1989)

Mikroskopische Technik.
Urban & Schwarzenberg

ROWLAND, L.P., SANTORO, M., LANGE, D.J., HAYS, A.P., THOMAS, F., FINK, M.E.,
WADIA, N., LATOV, N. (1991)

Diagnosis of ALS.
Annals of Neurology, Vol. 30, 225-227

ROWLAND, L.P. (1991)

Ten central themes in a decade of ALS research.
in: Advances in Neurology, Vol. 56, Amyotrophic lateral sclerosis and other motor neuron
diseases, Editor: L. P. Rowland, Raven Press, New York, 3-23

ROWLAND, L.P. (1993)

Natural history and clinical features of amyotrophic lateral sclerosis and related motor neuron
diseases.
in: Neurodegenerative diseases, Hrsg.: Donald B. Calne, D.M., W.B. Saunders Company,
507-521

RUSHTON, W.A. (1951)

A theory of the effects of the fibre size in medullated nerves.
Journal Physiol. (London), 115: 101-122

SANTORO, M., THOMAS, F.P., FINK, M.E., LANGE, D.J., UNCINI, A., WADIA, N.H., LATOV, N., HAYS, A.P. (1990)

IgM deposits at nodes of ranvier in a patient with amyotrophic lateral sclerosis, anti-GM1 antibodies, and multifocal motor conduction block.

Annals of Neurology, Vol. 28, 373-377

SHELLENS, R.L.L.A., VAN VEEN, B.K., GABREELS-FESTEN, A.A.W.M., NOTERMANS, S.L.H., VAN 'T HOF, M.A., STEGEMAN, D.F. (1993)

A statistical approach to fiber diameter distribution in human sural nerve.

Muscle & Nerve, 16: 1342-1350

SCHENK, U.A. (1986)

Die diagnostische Wertigkeit qualitativer und quantitativer histologischer Daten aus Nervus-Suralis-Biopsien von Kindern mit Entwicklungsstörungen und neurologischen Erkrankungen.

Inaugural-Dissertation Tübingen

SCHNEPP, G., SCHNEPP, P., SPAAN, G. (1971)

Faseranalytische Untersuchungen am peripheren Nerven bei Tieren verschiedener Größe: 1.

Fasergesamtzahl, Faserkaliber und Nervenleitgeschwindigkeit.

Z. Zellforschung. 119: 77-98

SCHRIEFER, T.N., HESS, C.W., MILLS, K.C., MURRAY, N.M.F. (1989)

Central motor conduction studies in motor neurone disease using magnetic brain stimulation.

EEG & clinical Neurophysiology, 74, 431-437

SCHRÖDER, J.M., BOHL, J., BRODDA, K. (1978)

Changes of the ratio between myelin thickness and axon diameter in the human developing sural nerve.

Acta neuropathologica, 43: 169-178

SHAHANI, B., DAVIES-JONES, G.A.B., RUSSEL, W.R. (1971)

Motor neuron disease. Further evidence for an abnormality of nerve metabolism.

Journal Neurology, Neurosurgery, Psychiatry, 34, 185-191

SMITH, R.S., KOLES, Z.J. (1970)

Myelinated nerve fibres. Computes effect of myelin thickness and conduction velocity.

Americ. Journal Physiol., 219:1256-1258

SPENCER, P.S., SCHAUMBURG, H.H. (1976)

Central-Peripheral distal axonopathy-the pathology of dying-back polyneuropathies.
aus: Progress in Neuropathology, Vol. III, Hrsg: H.M. Zimmermann,
Grune & Stratton Inc., New York, 253-295

STECK, A. und KUNTZER, T. (1991)

Diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis.
Annals of Neurology, Vol. 30, 225

STECK, A. (1994)

Pathologische Immunphänomene bei Motoneuronerkrankungen
in: Amyotrophe Lateralsklerose, Hrsg.: R. Dengler, St. Zierz, F. Jerusalem,
Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 45-50

STRÜMPELL, A. (1885)

Über eine bestimmte Form der primären kombinierten Systemerkrankung des Rückenmarks,
im Anschluß an einen Fall von spastischer Spinalerkrankung mit vorherrschender
Degeneration der Pyramidenbahnen und geringer Beteiligung der Kleinhirn-
Seitenstrangbahnen und der Goll'schen
Stränge.
Arch. Psychiat. Nerven. 17, 217

O'SULLIVAN, D.J., SWALLOW, M. (1968)

The fibre size and content of the radial and sural nerves.
J. Neurology, Neurosurgery, Psychiatry, 31, 464-470

SWASH M. und SCHWARTZ, M.S. (1995)

Motor neuron disease: The clinical syndrom.
in: Motor neuron disease. Biology and management, Hrsg.: P.N. Leigh und M. Swash,
Springer Verlag London, 1-13

TACKMANN, W., SPALKE, G., OGINSZUS, H.J. (1976)

Quantitative histometric studies and relation of number and diameter of myelinated fibres to
electrophysiological parameters in normal sensory nerves of man.
J. Neurol., 212, 71-84

TAKEDA, S., YAMADA, M., KAWASAKI, K., OYANAGI, K., IKUTA, F., ARAI, M., INUZUKA, T., YUKI, N., YUASA, T., SATO, S., TSUJI, S., MIYATAKE, T. (1994)
Motor neuron disease with multi-system involvement presenting as tetraparesis, ophtalmoplegia and sensori-autonomic dysfunction.
Acta Neuropathologica, 88, 193-200

THOMAS, P.K. (1970)
The cellular response to nerve injury. III. The effect of repeated crush injuries.
Journal Anat 106, 463-470

THOMAS, P.K. (1991)
Seperating Motor Neuron Diseases from Pure Motor Neuropathies. Clinical Clues and Definitions.
in: *Advances in Neurology*, Vol. 56, Amyotrophic lateral sclerosis and other motor neuron diseases, Editor: L. P. Rowland, Raven Press, New York, 381-384

TOGHI, H., TSUKAGOSHI, H., TOYOKURA, Y. (1977)
Quantitative changes of sural nerves in various neurological diseases.
Acta neuropathologica, 38, 95-101

UGAWA, Y., SHIMPO, T., MANNEN, T. (1988)
Central motor conduction in cerebrovascular disease and motor neuron disease.
Acta neurologica scandinavica, 78, 297-306

UNGLAUB, S. (1996)
Morphometrie peripherer Nerven - eine neue digitale automatische Vermessungsmethode zur Anwendung in der Neuropathologie.
Inaugural-Dissertation, Frankfurt

USSON, Y., TORCH, S., DROUET d'AUBIGNY, G. (1987)
A method for automatic classification of large and small myelinated fibre populations in peripheral nerves.
Journal of Neuroscience Methods, 20, 237-248

VITAL, A., VITAL, C., RIGAL, B., DECAMPS, A., EMERIAU, J.P., GALLEY, P. (1990)
Morphological study of the aging human peripheral nerve.
Clinical Neuropathology, Vol. 9, No.1, 10-15

WIESTLER, O.D., VAJTAI, I, WOLF, H.K. (1994)

in: Amyotrophe Lateralsklerose, Hrsg.: R. Dengler, St. Zierz, F. Jerusalem,
Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 25-32

WOLF, H.K., CRAIN, B.J., SIDDIQUE, T. (1991)

Degeneration of the substantia nigra in familial amyotrophic lateral sclerosis.
Clinical Neuropathology, VOL.10, NO. 6, 291-296

YOUNGER, D.S., ROWLAND, L.P., LATOV, N. LANGE, D.J., SHERMAN, W.H.,
INGHIRAMI, G., PESCE, M.A., KNOWLES, D.M., POWERS, J., MILLER, J.R., FETELL,
M.R., LOVELACE, R.E. (1991)

Lymphoma, motor neuron disease, and amyotrophic lateral sclerosis.
Annals of Neurology, 29, 78-86

DANKSAGUNG

Herrn Professor Dr. med. Schlote möchte ich für die Überlassung des Themas, seine Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit und für seine ständige Diskussionsbereitschaft danken.

Frau Barbara Lafferton danke ich für die Anfertigung der Semi- und Ultradünnschnitte, Herrn Walter Hofer für die technische Betreuung meiner Arbeit am Elektronenmikroskop. Frau Renate Ruhl sei für die Bearbeitung der licht- und elektronenmikroskopischen Photographien für diese Arbeit gedankt.

Herrn Dr. med. Stefan Unglaub danke ich für die Einführung in das Morphometriesystem Vidas und für die vielen fruchtbaren Diskussionen. Herrn Dr. med. Ralf Galuske sei für die Einweisung in die statistische Bearbeitung und seine wertvollen konstruktiven Kommentare gedankt.

Schließlich möchte ich mich bei allen Mitarbeitern des Edinger-Instituts für ihre Hilfsbereitschaft bedanken.

Lebenslauf

Geburtstag und –ort	16.08.60 in Hamburg
Schul Ausbildung:	1966-1970 Grundschule am Heiligenstock, Hofheim/Ts., 1970-1979 Main-Taunus Gymnasium, Hofheim/Ts.. 1979 Abitur.
Studienaufenthalt:	1979-1980 Studienaufenthalte in Boston am Berklee College of Music.
Zivildienst:	1980-1981 Zivildienst in der Bodelschwingh-Schule für praktisch bildbare Kinder in Hofheim/Ts..
Studium:	1981-1985 Studium der Musikpädagogik an der Johann Wolfgang-Goethe-Universität in Frankfurt 1985-1993 Studium der Humanmedizin an der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt, Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung am 27.10.1993.
Arzt im Praktikum:	Ab März 1994 am Neurologischen Institut (Edinger Institut) für Neuropathologie der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main, daran anschließend in der Neurologischen Klinik des Klinikums Aschaffenburg. Approbation am 12.9.95.
Assistenzarzt-Tätigkeit:	Von September 1995 bis Januar 1996 Assistenzarzt in der Neurologischen Klinik des Klinikums Aschaffenburg. Ab Januar 1996 bis September 1996 Assistenzarzt am Neurologischen Institut der Johann Wolfgang Goethe-Universität, seit September 1996 Assistenzarzt in der Neurologischen Klinik des Klinikums Aschaffenburg.

EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG

Hiermit erkläre ich ehrenwörtlich, daß ich die dem Fachbereich Humanmedizin zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel

*"Qualitative und quantitative Untersuchungen an Nervus Suralis Biopsien
von Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose"*

im Neurologischen Institut (Edinger-Institut) der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main unter Leitung von Herrn Prof. Dr. med. Wolfgang Schlote ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und keine anderen als die in der Dissertation aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch zur Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.



Frankfurt am Main, den 12. Februar 1999